

Université de Montréal

**Le tapis roulant à échelle comme nouvel outil d'étude de la locomotion, chez
les rats intacts et suite à une lésion corticale**

Par Blanche Perraud

Département de Neurosciences, Université de Montréal

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales en vue de
l'obtention du grade de Maître ès sciences (M. Sc.) en Neurosciences

Janvier 2019

© Blanche Perraud, 2019

Résumé

Le contrôle moteur de la patte postérieure dans la locomotion de précision n'est encore que partiellement connu. L'objectif de cette étude était d'investiguer la contribution spécifique du cortex moteur (CM) dans la locomotion de précision grâce à un nouveau tapis roulant. Pour ce faire, les paramètres cinématiques ont été évalués chez des rats placés sur le tapis roulant à échelle (LTM) et sur le tapis roulant conventionnel (FTM), avant puis toutes les semaines pendant 4 semaines après avoir subi une lésion unilatérale de la représentation de la patte postérieure dans le CM.

Chez les animaux intacts sur le LTM, le pas était déplacé vers l'avant, une hyper-flexion de la cheville et du MTP était visible induisant une modification de la coordination intra-membre. Un changement de couplage inter-membre en faveur d'un support en tripède était aussi visible par rapport au FTM. Suite à la lésion du CM, les paramètres cinématiques sur le FTM sont peu modifiés, tandis que des déficits beaucoup plus importants apparaissent et persistent sur le LTM au niveau des excursions angulaires et de la coordination intra-membre. Un déficit d'initiation de la phase de balancement est visible avec une difficulté accrue à bien viser les barreaux.

Afin d'assurer un contrôle précis du pied, le patron locomoteur est adapté sur le LTM. Les déficits observés sur le LTM suite à la lésion corticale indiquent que le CM exerce une fonction irremplaçable sur certains paramètres de la locomotion du membre postérieur lorsqu'une haute précision est requise. Des changements tardifs des paramètres cinématiques sur le LTM suggèrent le développement de stratégies individuelles sous-tendant l'amélioration de la performance globale sur l'échelle. Le LTM constitue ainsi un nouvel outil pour évaluer la contribution de diverses structures supra-spinales dans la locomotion de précision.

Mots clés : lésion corticale, cortex moteur, locomotion de précision, tapis roulant à échelle, cinématique, tapis roulant, contrôle moteur, patte postérieure.

Abstract

Current knowledge of motor control of the hindpaw in precision walking is limited. The objective of this study was thus to investigate the specific contribution of motor cortex (CM) in precision walking. Kinematic parameters were evaluated, in rats placed on a ladder (LTM) and a flat treadmill (FTM), before and weekly for 4 weeks after a unilateral injury to the representation of the hindpaw in the CM.

Intact animals presented on the LTM a rostral shift of the step, as well as increased flexion for the ankle and the MTP causing changes in intra-limb coordination. Inter-limb coordination was also altered in favour of a tripod support. Following cortical injury, the kinematic parameters on the FTM were only slightly altered, while much more marked deficits appeared and persisted on the LTM. Those deficits included changes in angular excursions, intra-limb coordination, in addition to an important deficit of swing initiation and difficulty in correctly aiming for the rungs.

To ensure accurate foot control on the LTM, the locomotor pattern had to be adapted. This study shows that the CM has an irreplaceable function on the control of certain locomotor parameters of the hindlimb when high precision is required. Late changes in kinematic parameters on the LTM after cortical injury suggest the development of individual strategies underlying improvement in overall performance on the LTM. This treadmill is therefore a new tool for assessing the contribution of various structures in precision locomotion.

Key words: cortical lesion, motor cortex, ladder treadmill, flat treadmill, kinematics, precision walking, motor control, hindlimb.

Table des matières

Résumé.....	ii
Abstract	iii
Table des matières.....	iv
Liste des tableaux	viii
Liste des figures	ix
Introduction.....	ix
Méthodes	ix
Résultats	ix
Liste des abréviations	xi
Remerciements.....	xii
Chapitre 1 : Introduction.....	1
1. Mise en contexte.....	1
2. Généralités sur les accidents cérébro-vasculaires	2
3. Locomotion.....	3
3.1. Évaluation de la locomotion	3
3.2. Cinématique sur le tapis roulant.....	4
4. Unité fonctionnelle de production du patron locomoteur : le CPG	6
4.1. Résumé historique des recherches sur les CPG	6
4.2. Coordination intra-membre au sein du CPG	7
4.3. L'interconnexion des CPG pour la coordination inter-membre	7
5. Modulation du patron locomoteur	8
5.1. Informations sensorielles : quand devons-nous nous adapter ?	9
5.2. Voies supra-spinales descendantes : comment s'adapter	11
6. Le CM dans la locomotion	15
6.1. Organisation du CM - Projections spinales et représentations fonctionnelles	15
6.2. Le rôle du CM dans la locomotion sur un tapis roulant plat	17

6.3. Contribution du CM dans la locomotion de précision	19
7. Modèles expérimentaux	23
8. Énoncé de la problématique	25
Chapitre 2 : Méthodologie	26
1. Soins aux animaux.....	26
2. Tapis échelle.....	26
3. Protocole expérimental.....	28
4. Anesthésie et soins post-opératoires.....	30
5. Lésions corticales	30
6. Cinématique sur tapis roulant.....	31
7. Échelle de notation des erreurs sur le LTM.....	34
8. Histologie	36
9. Analyses statistiques	37
Chapitre 3 : Résultats	38
1. Comparaison de la cinématique sur le FTM et le LTM chez des rats intacts.....	38
1.1. Caractéristiques générales du cycle de marche.....	38
1.2. Caractéristiques spatiales du cycle locomoteur.....	39
1.3. Excursions et vitesses angulaires	42
1.4. Coordination intra-membre	46
1.5. Couplage entre les membres	50
2. Lésions corticales	52
3. Déficits locomoteurs cinématiques sur le FTM après lésion corticale	54
3.1. Caractéristiques du cycle de marche	54
3.2. Déficit d'initiation de la phase de balancement	56
4. Déficits locomoteurs sur le LTM après lésion corticale.....	58
4.1. Caractéristiques du cycle de marche	58
4.2. Position du pied au contact et au soulèvement suite à une lésion corticale sur le LTM	59
4.3. Excursions angulaires.....	60
4.4. Couplage interarticulaire	64
5. Évaluation globale de la capacité à viser précisément un barreau suite à une lésion corticale	67
5.1. Performance suite à de lésions corticales.....	67

5.2. Progression dans les différents types de contacts inadéquats	68
Chapitre 4 : Discussion	70
1. Adaptation de la marche sur le LTM chez des rats intacts.....	70
1.1. Décalage rostral du pas par rapport à la hanche sur le LTM.....	71
1.2. Ajustement des excursions angulaires distales.....	72
1.3. Adaptation de la coordination articulaire sur le LTM	73
1.4. Support en tripède favorisé sur le LTM illustre la modification de la coordination inter- membres	74
2. Cinématique suite à la lésion corticale.....	75
2.1. Étendues des lésions corticales par l'ET-1	76
2.2. Conservation des paramètres de base du cycle.....	77
2.3. Déficit d'initiation de la phase de balancement	77
2.4. Altération marquée des excursions angulaires sur le LTM	78
2.5. Coordination intra-membre altérée suite à la lésion corticale sur le LTM.....	79
3. Performance qualitative sur le LTM : comparaison avec la performance sur les échelles horizontales	81
3.1. Avant lésion corticale	81
3.2. Après lésion corticale	81
4. Parallèles entre cinématique et performance sur les barreaux : récupération versus compensation	83
5. Mécanismes neuronaux possiblement impliqués dans la marche sur le FTM et le LTM	84
5.1. Contribution du CPG	84
5.2. Voies réticulo- et vestibulo-spinales	85
5.3. Voies rubro- et cortico-spinales	85
6. Hypothèses sur les corrélats neuronaux pouvant sous-tendre la récupération	87
6.1. Implication du cortex	87
6.2. Cortex prémoteur	90
6.3. Informations par les membres antérieurs pour le contrôle des membres postérieurs.....	91
6.4. Structures sous corticales	93
7. Automatisation du tapis.....	94
Conclusion	95

Références.....	i
------------------------	----------

Liste des tableaux

Tableau I. Évaluation de la qualité du placement du pied sur les barreaux.

Tableau II. Amplitude angulaire pour les articulations de la patte postérieure gauche sur le FTM et le LTM.

Tableau III. Caractéristiques du cycle de marche sur le LTM, avant et après lésion corticale.

Tableau IV. Timing dans le cycle de marche des maximums et minimums des différents angles, avant et après lésion corticale sur le LTM.

Tableau V. Maximums et minimums en degrés des différents angles sur le LTM, à l'état intact et suite à une lésion corticale.

Liste des figures

Introduction

Figure 1. Représentation de la cinématique d'un cycle locomoteur sur un tapis roulant.

Figure 2. Interactions des différentes informations ascendantes et descendantes au niveau du CPG.

Méthodes

Figure 3. Schéma du tapis échelle.

Figure 4. Représentation du paradigme expérimental.

Figure 5. Classification des qualités de contact sur les barreaux.

Résultats

Figure 6. Comparaison des paramètres de durée et longueur du cycle locomoteur sur le FTM et le LTM.

Figure 7. Position du pied au contact et à l'élévation relativement à la hanche sur le FTM et le LTM.

Figure 8. Excursions angulaires moyennes de la patte postérieure gauche sur le FTM et le LTM, et figures en bâtons représentant un cycle moyen.

Figure 9. Caractérisation de la phase de balancement de la patte postérieure gauche sur le FTM et le LTM par l'amplitude, les vecteurs d'élévation et les vitesses angulaires.

Figure 10. Coordination articulaire intra-membre de la patte postérieure gauche chez deux rats sur le FTM et le LTM.

Figure 11. Coordination inter-membre en diagramme de démarche avec les configurations d'appuis sur le FTM et le LTM.

Figure 12. Illustration histologique des lésions ischémiques.

Figure 13. Caractéristiques spatiotemporelles du cycle de marche sur le FTM suite à une lésion du CM.

Figure 14. Figures en bâtons représentant un cycle locomoteur moyen sur le FTM suite à une lésion du CM.

Figure 15. Position du pied au contact et à l'élévation relativement à la hanche sur le LTM suite à une lésion du CM.

Figure 16. Excursions angulaires moyennes, figures en bâtons et mobilité articulaire sur le LTM suite à une lésion du CM.

Figure 17. Comparaison des coordinations intra-membre des articulations de la patte postérieure gauche sur le FTM et le LTM suite à une lésion corticale chez un même rat.

Figure 18. Description des erreurs de positionnement du pied sur les barreaux du LTM suite à une lésion corticale.

Liste des abréviations

ACV : accident cérébro-vasculaire

BL : état intact ou *baseline*

CFA : aire caudale du membre antérieur ou *caudal forelimb area*

CM : cortex moteur

CPG : patron central générateur de mouvement ou *central pattern generator*

CST : tractus corticospinal ou *corticospinal tract*

E1 : première phase d'extension

E2 : deuxième phase d'extension

E3 : troisième phase d'extension

EMG : électromyographie

ET-1 : endothéline-1

F : phase de flexion

FTM : tapis plat conventionnel ou *flat treadmill*

ICMS : microstimulation intracrânienne ou *intra-cranial microstimulation*

LTM: tapis à échelle ou *ladder treadmill*

MTP : articulation métatarsophalangienne

NR : noyau rouge

P : jour post-lésion

SNC : système nerveux central

RFA : aire rostrale du membre antérieur ou *rostral forelimb area*

RPA : représentation de la patte antérieure

RPP : représentation de la patte postérieure

RST : tractus rubrospinal ou *rubrospinal tract*

Remerciements

Je voudrais remercier mes superviseurs, Dr Rossignol et Dr Dancause, pour leur accompagnement lors de ces dernières années. Vous avez mis à ma disposition toutes vos connaissances respectives sur le contrôle moteur afin de me permettre de me développer en tant que scientifique. Votre enthousiasme fut contagieux. Merci pour votre disponibilité et votre patience avec moi, mais surtout merci de m'avoir permis de me découvrir tout au long de ce chemin.

Il m'est impossible de ne pas remercier les membres du laboratoire, qui ont rendu cette expérience inoubliable. En premier lieu Maxime Delcour pour m'avoir encadrée jour après jour, répondu avec infinie patience à toutes les questions que je pouvais avoir (autant sur le plan scientifique que personnel, autant dire qu'il y en avait), et sa disponibilité en tout temps. Sans son aide et sa bonne humeur en tout temps, je n'aurais pas pu accomplir ce travail. Ta passion est communicative ! Merci aussi à Hugo Delivet-Mongrain d'avoir toujours été là pour m'épauler, partager mes séances de *brainstorming* et me faire persévérer même dans les moments plus durs. A Melvin Dea, pour son aide inestimable et sa minutie sans comparaison en histologie. Merci à Philippe Drapeau d'avoir accepté de répondre à toutes mes questions techniques sans fin et à Léa Ahmed pour sa patience avec les animaux. Merci à Éléonore Serrano et Joyce Zafitis pour l'entraide autant lors des expériences qu'au point de vue émotionnel, le support inébranlable, et l'amitié que nous avons partagé tout au long de cette aventure.

Chapitre 1 : Introduction

1. Mise en contexte

La locomotion représente une tâche motrice de base, essentielle à la survie des animaux. La capacité de se déplacer dans leur environnement permet de satisfaire à leurs besoins élémentaires et de se mettre en sécurité. Par ailleurs, la capacité d'adapter leurs déplacements en fonction des changements dans l'environnement (trous, changement de surface, sol parsemé d'obstacles) est une fonction d'autant plus primordiale qu'elle est requise en permanence.

Il existe dans la moelle épinière lombo-sacrée un réseau neuronal permettant la production d'un patron locomoteur de base des membres postérieurs. Ce réseau est plus communément connu sous le nom de « générateur central de patron » ou « CPG ». Il est modulé par diverses influences descendantes issues du cerveau ainsi que des signaux sensoriels provenant des membres, permettant d'adapter ce patron de base pour ajuster l'activité musculaire en fonction de l'environnement. Parmi ces structures cérébrales, le cortex moteur primaire (CM) est reconnu comme essentiel pour les mouvements précis des mains et des doigts. En revanche, sa contribution spécifique dans le contrôle des mouvements volontaires des membres inférieurs dans une locomotion de précision (où le pied doit être placé à un endroit bien particulier sur le sol) est encore mal comprise.

Par ailleurs, les accidents cérébro-vasculaires (ACV) impliquant les voies issues du CM, notamment au niveau de la capsule interne, représentent la cause principale de handicap chez l'humain. Bien que les membres supérieurs soient particulièrement affectés, des troubles locomoteurs des membres inférieurs surviennent tout autant. Si à ce jour la réadaptation demeure la principale modalité de traitement, son efficacité pour rétablir l'ambulation reste encore limitée.

Notre but était donc d'étudier la contribution du CM dans le contrôle de la patte postérieure lors de la locomotion de précision, chez le rat, par le biais de lésions corticales. Pour ce faire, un nouveau prototype de tapis roulant, un tapis échelle nécessitant un contrôle précis et constant des pattes pendant la marche volontaire quadrupède a été développé. Puisque ce tapis permet d'observer des pas consécutifs dans un même champ fixe de caméra, il présente le net avantage de permettre une analyse cinématique détaillée de la locomotion de précision.

Cette introduction présentera tout d'abord les déficits locomoteurs encourus en clinique suite aux ACV avant de se tourner vers les généralités de la marche sur tapis roulant. Par la suite, elle s'intéressera aux réseaux sous-tendant la production du mouvement locomoteur avec le concept de CPG, ainsi que sa modulation par différentes influences ascendantes et descendantes. Parmi ces dernières, une attention particulière sera apportée au CM et plus spécialement à sa contribution à la locomotion de précision.

2. Généralités sur les accidents cérébro-vasculaires

Les accidents cérébro-vasculaires (ACV) représentent la cause principale de handicaps physiques (Cumberland Consensus Working et al. 2009; Langhorne, Coupar & Pollock 2009; Roger et al. 2011). Il s'agit d'un évènement principalement ischémique durant lequel l'approvisionnement sanguin d'une portion du tissu cérébral se retrouve compromis (Fluri, Schuhmann & Kleinschnitz 2015; Kelly-Hayes et al. 2003; Ovbiagele & Nguyen-Huynh 2011; Roger et al. 2011).

Les troubles moteurs sont parmi les conséquences les plus prévalentes des ACV, en raison de l'atteinte très fréquente des voies motrices (Langhorne, Coupar & Pollock 2009; Liu, Li & Lamontagne 2018; Mayo et al. 1999), et se traduisent par une réduction marquée de la qualité de vie (Broderick et al. 2018; Cumberland Consensus Working et al. 2009; Mayo et al. 1999). A ce jour, la réadaptation demeure la principale approche pour les déficits moteurs, mais son efficacité pour la restauration de l'ambulation reste encore très limitée (Langhorne, Bernhardt & Kwakkel 2011; Langhorne, Sandercock & Prasad 2009; Liu, Li & Lamontagne 2018; Mayo et al. 1999; Olsen 1990). Jusqu'à 50% des patients présentent toujours de l'hémiplégie 6 mois suite à l'ACV et jusqu'à 30% conservent des déficits locomoteurs les empêchant de se déplacer de manière autonome un an après l'évènement (Jørgensen et al. 1995; Kelly-Hayes et al. 2003; Ovbiagele & Nguyen-Huynh 2011). Parmi les déficits problématiques pour l'ambulation, la perte de contrôle de la musculature distale et la spasticité sont responsables d'une marche asymétrique et instable, auxquelles se rajoute une faiblesse des fléchisseurs de la cheville à l'origine du soulèvement inadéquat du pied ((Bohannon 1989; Hsu, Tang & Jan 2003; Nadeau et al. 1999). Il est désormais clair qu'il est nécessaire de se concentrer sur l'optimisation des thérapies de réadaptation si le but est de maximiser la récupération des patients. Toutefois puisque les déficits sont causés par la destruction des structures cérébrales, un prérequis est de mieux comprendre l'implication de ces dernières dans la production de mouvement (Muir &

Webb 2000). Cependant, la majorité de la recherche sur le contrôle moteur et les déficits induits par les ACV se concentre sur le membre supérieur et les tâches de préhension (Broderick et al. 2018; Hebert et al. 2016). A l'inverse, la contribution précise du MC à l'adaptation du patron locomoteur des membres postérieurs reste peu claire (DiGiovanna et al. 2016; Drew, Jiang & Widajewicz 2002). A l'état intact, le contrôle moteur du membre antérieur implique différents mécanismes neuronaux par rapport à celui du membre postérieur (Chieffo et al. 2014; Enzinger et al. 2008; Jayaram et al. 2012). Ainsi, la réorganisation des circuits neuronaux sous-tendant la récupération locomotrice risque probablement d'être différente de ce qui a été démontré pour la préhension (Enzinger et al. 2008; Jang et al. 2005; Peters et al. 2018). Il est clairement nécessaire de mener davantage d'études sur les déficits au niveau des membres inférieurs et sur les mécanismes impliqués dans la récupération comportementale.

3. Locomotion

3.1. Évaluation de la locomotion

Les mesures les plus utilisées chez les patients pour l'évaluation de la locomotion sont celles de durées de marche, d'endurance ou encore de capacité à se mettre debout (Bolliger et al. 2018; Mayo et al. 1999). Ce sont des évaluations aisément réalisables en milieu clinique, mais qui ne prennent toutefois pas en compte certains paramètres (les aides à marcher, biais de conditions physiques, etc.) et qui, surtout, ne donnent aucune information sur comment le mouvement se fait (Bolliger et al. 2018). Ce genre d'information peut en revanche être obtenue par des études cinématiques (Muir & Webb 2000) ce qui favorise l'identification de l'origine du trouble locomoteur. Dans ces études, la marche sur tapis roulant est favorisée à une marche sur le sol principalement à cause de la vitesse de marche imposée (Grillner 1981). Les informations sensorielles, autant cutanées, proprioceptives que visuelles, sont par conséquent constantes d'un cycle à l'autre. Également, la stabilité de vitesse permet d'analyser un nombre élevé de cycles entiers et consécutifs de marche, renforçant ainsi la fiabilité des données quantitatives biomécaniques collectées (Grillner 1981, 2011; Pereira et al. 2006). Finalement, l'imposition de la même vitesse de marche d'une séance d'évaluation à la suivante permet d'obtenir des valeurs de cinématique comparables au cours du temps. Ceci se révèle particulièrement important dans les études qui impliquent un suivi post-lésion

afin de pouvoir détecter la survenue de modifications de l'exécution du mouvement avec la récupération.

3.2. Cinématique sur le tapis roulant

La cinématique est la représentation de l'activité biomécanique au cours d'une tâche motrice. La progression des angles articulaires au cours du cycle locomoteur est étudiée par le biais de marqueurs cutanés qui permettent la reconstruction du déplacement des articulations dans l'espace (Alluin et al. 2011; Pereira et al. 2006; Thota et al. 2005). Un cycle de marche est défini chez tous les quadrupèdes par les deux contacts successifs de la même patte, intervalle qui est composé de deux phases (Philippson 1905). La première est la phase de balancement, qui représente la période où le pied est soulevé du sol et amené vers l'avant. Elle se subdivise elle-même en sous-phases F, permettant l'élévation du pied au-dessus du sol par une flexion progressive de toutes les articulations, et en E1 durant laquelle la hanche continue sa flexion alors que le genou et la cheville s'étendent progressivement afin de déplier le membre vers l'avant (Philippson 1905). L'articulation métatarsophalangienne (MTP) va également s'étendre graduellement en E1 pour préparer adéquatement le pied en vue du contact sur le sol (Grillner 1981). Cette phase E1 est cruciale pour le contact du pied au sol.

La seconde partie du cycle de marche est la phase d'appui débutant suite au contact sur le sol et qui correspond à une extension de la patte jusqu'au passage en arrière de la hanche. Elle permet de générer un mouvement de propulsion vers l'avant. Elle est subdivisée en sous-phases E2 et E3 (Philippson 1905). La première correspond à la période initiée par le contact du pied sur le sol, quand le membre reçoit le poids du corps. Ceci induit une flexion passive (ou « yield ») du genou et de la cheville. Pendant ce temps, la hanche et la MTP sont progressivement étendus pendant que la patte est amenée vers l'arrière. La seconde sous-phase correspond au *push off* initié quand le membre débute son extension vers l'arrière et où toutes les articulations s'étendent pour déplacer le corps vers l'avant. La phase d'appui se termine avec le soulèvement du pied.

Ainsi sur un cycle locomoteur complet, l'excursion angulaire de la hanche peut être décrite comme une sinusoïde (Fig. 1) avec une phase de flexion pendant la phase de balancement et une d'extension à travers tout l'appui. Le genou et la cheville présentent quant à eux des excursions bi-phasiques, avec au cours de chaque phase du cycle une période de flexion (F, E2) et une d'extension

(E1, E3). La flexion adéquate initiale du genou au début de la phase de balancement permet de soulever convenablement le pied du sol avant que les autres articulations n'amènent le pied vers l'avant. L'extension maximale de la cheville survient au cours de la phase d'appui, mais au cours de la phase de balancement pour le genou. Enfin, l'excursion de la MTP se décrit avec une période de flexion plantaire au cours de F suivie ensuite par une extension pour tout le reste du cycle de marche.

La durée au sein d'un cycle locomoteur de la phase d'appui peut varier selon la vitesse de déplacement de l'animal, tandis que celle de la phase de balancement reste assez constante en dépit des changements de vitesse (Grillner 2011; Shik & Orlovsky 1976).

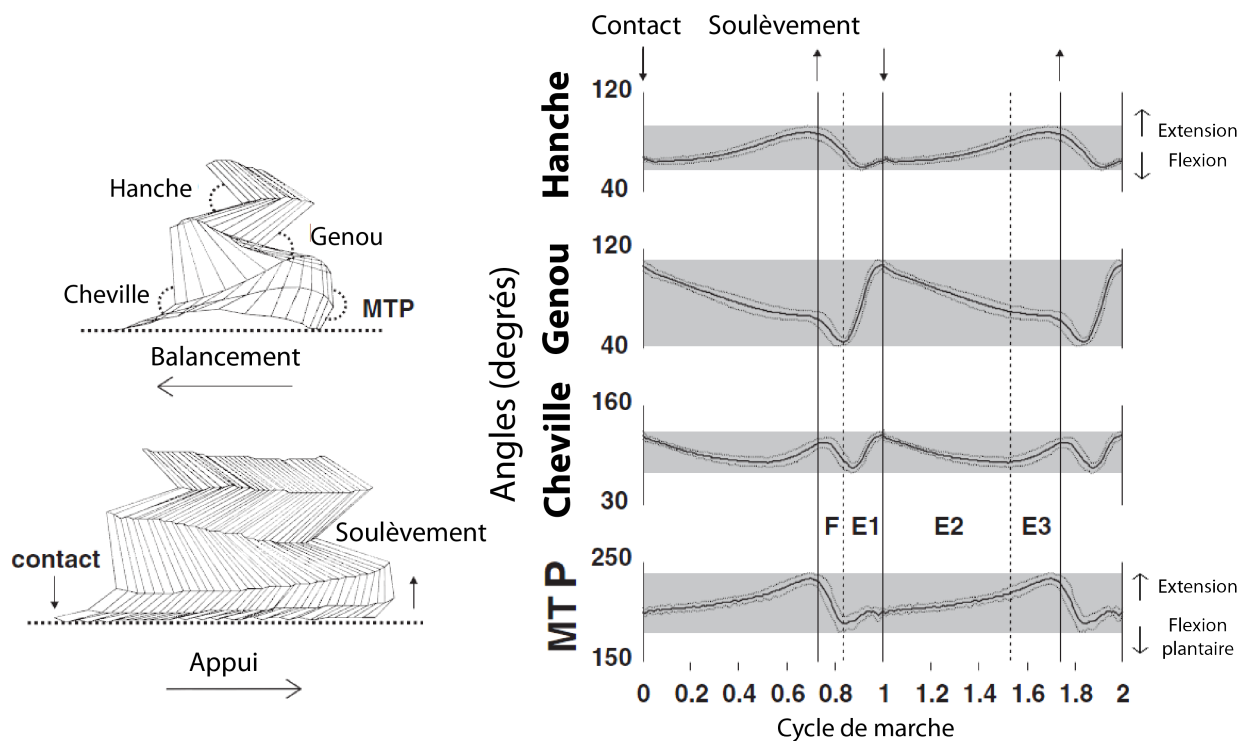


Figure 1. Représentation de la cinématique du membre postérieur au cours d'un cycle locomoteur chez le rat placé sur un tapis roulant.

Reconstruction de la patte postérieure gauche pendant les phases de balancement et d'appui (gauche) ainsi que les excursions angulaires moyennées (droite). Une augmentation de la valeur d'un angle en degrés correspond à une extension de l'articulation, une diminution à une flexion.

F : flexion ; E1 : première phase d'extension ; E2 : deuxième phase d'extension ; E3 : troisième phase d'extension ; MTP : articulation métatarsophalangienne

Adapté de Alluin et al (2011).

Avant de pouvoir discuter des adaptations possibles du patron de marche en fonction de l'environnement, il est essentiel d'aborder quels réseaux nerveux centraux sont responsables de produire la cinématique de base que nous venons de décrire.

4. Unité fonctionnelle de production du patron locomoteur : le CPG

4.1. Résumé historique des recherches sur les CPG

En 1910, Sherrington démontre qu'après une section complète de la moelle épinière, les animaux sont en mesure de reproduire avec leurs membres postérieurs un patron « réflexe » de mouvement où alterne extension et flexion des articulations. Il postule alors que les neurones responsables de cette activation alternée seraient localisés au sein de la moelle épinière.

Par la suite, Brown propose l'existence des 'demi-centres', mutuellement inhibiteurs, qui seraient à l'origine de l'activité musculaire locomotrice de base. Chaque demi-centre serait constitué soit d'un groupe d'interneurones activant les motoneurones innervant les muscles fléchisseurs (appelés motoneurones fléchisseurs; demi-centre fléchisseur), ou d'un autre groupe d'interneurones responsables du recrutement des motoneurones innervant les muscles extenseurs (appelés motoneurones extenseurs; demi-centre extenseur). Toutefois, cette alternance entre les demi-centres ne prend pas en compte le fait que l'activité entre les différents muscles fléchisseurs peut être non-synchronisée (ex. entre ceux de la hanche et ceux du genou) ou bien encore que des changements de type de locomotion (ex. marcher à reculons) entraînent une modification du couplage entre les muscles du même membre (Grillner & Zangger 1979; Smith, Carlson-Kuhta & Trank 1998). Par ailleurs, les enregistrements musculaires au cours de la marche montrent une activité beaucoup plus subtile (ou plus complexe) en termes de durée, d'amplitude et de synchronisation des décharges musculaires qu'une simple alternance entre fléchisseurs et extenseurs.

Grillner et Zangger (1979) démontrèrent par la suite que la moelle épinière isolée de toute influence descendante, par transection spinale, et de toute influence périphérique, par section des racines nerveuses dorsales et curarisation, était en mesure de produire une décharge alternée (gauche-droite, extenseurs-fléchisseurs) enregistrée dans les nerfs musculaires périphériques. Au vu de ces résultats, Grillner définit par la suite en 1981 le réseau neuronal fonctionnel responsable de cette activité rythmique « CPG ». Il le caractérise comme une unité fonctionnelle composée d'un

réseau d'interneurones excitateurs organisés en sous-groupes, chaque sous-unité correspondant à une « unité génératrice de rythme » (Grillner 1981). Chaque sous-unité du CPG contrôlerait ainsi un petit groupe de muscles synergiques associé à une articulation (Rossignol 1996a).

4.2. Coordination intra-membre au sein du CPG

Le CPG responsable des mouvements d'un membre serait ainsi composé de ces sous-groupes d'interneurones responsables de la synergie musculaire (unités génératrices de rythme). La réorganisation de l'interaction des unités génératrices de rythme possible dans ce modèle explique la modification de la relation temporelle entre les différents groupes musculaires qui peut survenir dans la marche (Buford & Smith 1990; Forssberg, Grillner & Halbertsma 1980; Grillner 1975; Smith, Carlson-Kuhta & Trank 1998). Grâce au grand nombre de différentes combinaisons de recrutement musculaire devenant ainsi possibles, un mouvement du membre adapté aux besoins peut être obtenu (Grillner 1981; Grillner & El Manira 2015; Rossignol 1996a). Les sous-unités présentent dans cette configuration une action mutuellement inhibitrice, via l'action d'interneurones inhibiteurs, pour générer l'activation alternée des muscles antagonistes du membre (Grillner & El Manira 2015; Grillner et al. 2008).

4.3. L'interconnexion des CPG pour la coordination inter-membre

La coordination entre les différents membres au cours de la locomotion est obtenue par la combinaison des différents CPG propres à chaque membre (CPG cervicaux pour les membres antérieurs et lombaires pour les postérieurs) (Grillner 1981; Grillner & Wallen 1985), combinaison malléable selon les besoins environnants (Blażczyk & Loeb 1993; Shik & Orlovsky 1976).

Le couplage entre le membre droit et le gauche ainsi qu'entre les membres antérieurs et postérieurs est assuré respectivement par les interneurones commissuraux et les voies descendantes. La communication inhibitrice entre le CPG du membre droit et celui du membre gauche par les interneurones commissuraux (Butt, Harris-Warrick & Kiehn 2002; Butt & Kiehn 2003; Grillner & El Manira 2015) évite ainsi l'activation de deux groupes musculaires fléchisseurs homologues ou deux groupes extenseurs homologues de chaque membre au même moment (Brown 1911; Grillner et al. 2008). Cette communication se traduit pendant la marche par la survenue du contact de la patte

postérieure gauche à 50% du cycle de la patte postérieure droite, et similairement pour les membres antérieurs entre eux (Blaszczyk & Loeb 1993; Forssberg et al. 1980; Halbertsma 1983). Ce couplage en stricte alternance est défini comme étant « hors-phase » (Grillner 1981).

Quant à eux, les CPGs des membres antérieurs et postérieurs sont connectés par les voies propriospinales (Juvénal et al. 2012; Juvénal, Simmers & Morin 2005; Miller, Reitsma & Van Der Meche 1973; Miller & Van der Burg 1973; Miller, Van Der Burg & Van Der Meche 1975; Schomburg 1990). Toutefois, cette coordination pourrait également être assurée via les fibres spinocérébelleuses ou bien encore par des mécanismes corticaux et sous corticaux (Drew, Jiang & Widajewicz 2002; Grillner 2011; Kato et al. 1984). Lors d'une marche « classique », les pattes antérieures et postérieures d'un même côté du corps (couplage homolatéral) présentent un décalage temporel de 25% au cours du cycle (Grillner 2011; Rossignol 1996a). Ce couplage est modifié lorsque la vitesse de marche augmente pour atteindre 50% dans le trot (Grillner 2011; Rossignol 1996a).

Néanmoins, le couplage entre les membres peut aussi être qualifié d'« en phase ». Ainsi, lors du galop (allure en phase), le contact du postérieur droit survient juste après celui du postérieur gauche. Une communication malléable entre les CPGs est ainsi nécessaire pour permettre ce changement entre le trot et le galop, ou encore le changement de coordination lorsqu'une tâche motrice différente est exécutée comme marcher en cercle, sur une échelle ou enjamber un obstacle.

5. Modulation du patron locomoteur

Si le CPG possède une certaine autonomie pour la production d'un patron locomoteur de base, les contraintes de l'environnement nécessitent que ce patron soit adaptable (Andersson et al. 1981; Armstrong 1986; Grillner 1981; Whelan 1996). Les informations sensorielles sont une condition *sine qua none* de l'adaptation du patron de marche produit par le CPG face à un environnement perpétuellement changeant (Andersson et al. 1981; Conway, Hultborn & Kiehn 1987b; Goldberger 1977; Rossignol, Dubuc & Gossard 2006). Ainsi, les influences visuelles et vestibulaires contribuent à l'ajustement de la posture et à l'adaptation du mouvement en fonction de l'environnement (Rossignol, Dubuc & Gossard 2006). La proprioception et les informations cutanées permettent d'obtenir un retour d'information sur ce qui se déroule actuellement afin de pouvoir corriger adéquatement la situation, si nécessaire (Conway, Hultborn & Kiehn 1987b; Grillner & El Manira 2015). Une copie de ces afférences est également transmise par des collatérales aux voies

ascendantes et est intégrée dans les centres de contrôles principaux (cortex, cervelet, tronc cérébral) qui projettent en retour au niveau de la moelle épinière (Rossignol, Dubuc & Gossard 2006). Également, les afférences cutanées et proprioceptives ascendantes contribuent à l'initiation appropriée de la phase de balancement par le CPG ainsi qu'au contrôle de l'amplitude de décharge des muscles extenseurs pour un support de poids adéquat pendant la phase d'appui (Bouyer & Rossignol 2003b; Pearson, Misiaszek & Fouad 1998). Les interactions entre les diverses influences sensorielles et le CPG sont illustrées en figure 2.

5.1. Informations sensorielles : quand devons-nous nous adapter ?

5.1.1. Cutanées

Bien que les informations transmises par les récepteurs cutanés ne soient pas essentielles à la locomotion sur une surface plane (Prochazka, Sontag & Wand 1978; Sherrington 1910b), leur importance augmente pour le positionnement adéquat du pied (Bouyer & Rossignol 2003a). Des études de dénervation cutanée du membre postérieur chez les chats spinaux ont ainsi démontré la présence de déficits de contact plantaire sur les barreaux d'échelle (Bouyer & Rossignol 1998, 2003b; Rossignol, Dubuc & Gossard 2006). De plus, la stimulation électrique de la face dorsale du pied du chat pendant la phase de balancement engendre un réflexe d'élévation de la patte par flexion du genou et une activation des extenseurs contralatéraux (Buford & Smith 1993; Drew & Rossignol 1987; Forssberg 1979; Forssberg, Grillner & Rossignol 1977; Prochazka, Westerman & Ziccone 1977). Les informations cutanées sont ainsi nécessaires à un ajustement dynamique de la marche en cas de perturbations, par l'entremise de différentes voies spinales intégrées au patron locomoteur de base afin de limiter au maximum la perturbation du mouvement (Forssberg 1979; Rossignol 1996b; Rossignol, Dubuc & Gossard 2006). Les informations cutanées sont également une source d'information sur le support de poids à apporter et donc sur la planification des transitions entre les différentes phases du cycle (Bouyer & Rossignol 1998; Duysens & Pearson 1976; Guertin et al. 1995). Quand la stimulation de la plante du pied est électriquement prolongée au cours de la phase d'appui, une augmentation de l'activité des extenseurs ipsilatéraux permet une prolongation de la phase d'appui en retardant le recrutement des muscles fléchisseurs (Brown 1911; Duysens & Pearson 1976; Guertin et al. 1995; Pearson, Misiaszek & Fouad 1998).

5.1.2. Proprioception

Les afférences proprioceptives jouent elles aussi un rôle dans l'initiation de la transition entre les phases d'appui et de balancement en renseignant en temps réel sur le support de poids (Conway, Hultborn & Kiehn 1987a; Guertin et al. 1995; Whelan 1996; Whelan, Hiebert & Pearson 1995a). Ainsi, l'étirement des fléchisseurs du genou et de la cheville correspondant à l'acceptation d'un certain poids provoque une augmentation du tonus extenseur et une réduction de l'activité des fléchisseurs pour le même membre (Duysens & Pearson 1980; Guertin et al. 1995). Ce sont les fibres Ib des organes de Golgi qui sont principalement responsables de ce « load reflex » (Pearson, Misiaszek & Fouad 1998; Rossignol 1996a; Rossignol, Dubuc & Gossard 2006). En effet, la stimulation électrique des fibres Ib durant la phase de balancement peut réinitialiser le cycle locomoteur en terminant l'activité des muscles fléchisseurs et initiant l'activité des muscles extenseurs, ou bien prolonger la phase d'appui par le maintien de l'activité des muscles extenseurs (Conway, Hultborn & Kiehn 1987b; Pearson & Collins 1993; Pearson, Ramirez & Jiang 1992; Whelan, Hiebert & Pearson 1995b). Inversement, la terminaison du signal issu des fibres Ib indique que la configuration de support de poids est désormais optimale pour passer à la phase de balancement (Duysens & Pearson 1980; Pearson, Ramirez & Jiang 1992; Whelan, Hiebert & Pearson 1995a). Également, la stimulation des afférences du groupe I ont aussi un effet sur le membre contralatéral en stimulant la décharge des muscles fléchisseurs et prolongeant ainsi la phase de balancement du membre opposé (Conway, Hultborn & Kiehn 1987a; Pearson, Ramirez & Jiang 1992).

Le mouvement de la hanche a également un rôle à jouer dans le contrôle locomoteur. L'imposition d'un mouvement sinusoïdal à cette articulation chez le chat spinal, où seules les influences sensorielles de la hanche étaient préservées, entraîne l'apparition d'un patron locomoteur (Andersson & Grillner 1983; Andersson et al. 1978; Kriellaars et al. 1994). L'extension maximale de la hanche déclenche l'activation des muscles fléchisseurs du membre et inversement, la flexion maximale de la hanche active les muscles extenseurs (Andersson et al. 1978; Grillner & Rossignol 1978; Kriellaars et al. 1994; Sherrington 1910b). De manière similaire, bloquer l'extension de la hanche s'accompagne d'une absence de transition de la phase d'extension à la phase de flexion (Grillner & Rossignol 1978). Ce phénomène serait transmis par les fibres Ia des muscles fléchisseurs dans le membre (Pearson 1995; Pearson, Misiaszek & Fouad 1998). Ces changements dans l'étirement de la hanche provoquent des modifications de décharge musculaire pour tous les muscles du membre, soutenant l'importance de la proprioception de la hanche dans la locomotion (Andersson

et al. 1978; Grillner 1981; Orlovsky 1972a). Également, le mouvement sinusoïdal de la hanche induit un patron d'activité rythmique pour le membre contralatéral (Andersson et al. 1978).

Les informations sensibles segmentaires correspondent à des renseignements immédiats sur ce qui se passe, sur la façon dont le mouvement se déroule ou s'est déroulé et permettent ainsi une correction adaptée et prompte, mais à posteriori. En revanche, de nombreuses études ont démontré la perte des modifications volontaires adaptatives lorsque le CPG était isolé des commandes supra-spinales par section spinale (Farr et al. 2006; Jiang & Drew 1996). Les structures supra-spinales sont nécessaires pour adapter en avance le rythme, le patron, la séquence d'activation musculaire et l'équilibre du corps afin de faire face aux besoins imposés par l'environnement (Grillner & Wallen 1985). Ces signaux descendants sont intégrés à chaque instant au patron de base produit par le CPG (Fig.2).

5.2. Voies supra-spinales descendantes : comment s'adapter

Les voies supra-spinales interviennent au niveau de la locomotion pour déclencher l'activité initiale afin de débiter la marche, pour assurer l'équilibre ainsi que le placement du pied. Ces voies supra-spinales se divisent traditionnellement en deux systèmes : le médial et le latéral (Kuypers 1964; Lawrence & Kuypers 1968).

5.2.1. Système médian

Le système médian correspond aux voies réticulo- et vestibulo-spinales, se terminant principalement aux niveaux des motoneurones contrôlant la musculature proximale et axiale. Ce système est impliqué dans l'ajustement de la posture, notamment lorsque des modifications volontaires de la démarche sont nécessaires (Drew, Dubuc & Rossignol 1986; Kuypers 1964). Également, ce système est nécessaire à la production d'un tonus de base permettant à l'animal de supporter son propre poids (Drew, Jiang & Widajewicz 2002).

Les neurones réticulospinaux sont innervés par des fibres issues de la région locomotrice mésencéphalique, un noyau du tronc cérébral impliqué dans l'initiation de la locomotion (Jordan, Pratt & Menzies 1979; Shefchyk, Jell & Jordan 1984; Shik 1966). A partir des noyaux réticulés de la formation réticulée, la voie réticulospinale projette principalement vers les motoneurones des

muscles axiaux fléchisseurs et extenseurs (Drew, Dubuc & Rossignol 1986; Drew & Rossignol 1990b; Mori et al. 1978; Orlovsky 1972c; Steeves & Jordan 1984). La stimulation des noyaux réticulés pendant la locomotion influence l'activité musculaire, notamment en augmentant le tonus fléchisseur et en modifiant subséquemment la trajectoire du pied (Drew & Rossignol 1984; Drew & Rossignol 1990a; Drew & Rossignol 1990b; Orlovsky 1972c). La voie réticulospinale interviendrait pour transmettre les ajustements de posture nécessaires à la locomotion, notamment en coordonnant les mouvements du tronc et des membres (Drew, Dubuc & Rossignol 1986; Lawrence & Kuypers 1968; Mori et al. 1982).

La voie vestibulospinale origine des noyaux vestibulaires (Nyberg-Hansen 1964). Sa contribution correspond majoritairement à une action excitatrice sur les motoneurones extenseurs ipsilatéraux, particulièrement au début de la phase d'appui, en cohérence avec le rôle du noyau vestibulaire dans la perception de l'équilibre (Grillner & Hongo 1972; Orlovsky 1972b; 1972c ; Wilson & Yoshida 1969). Une lésion du noyau vestibulaire réduit fortement le tonus extenseur et perturbe le maintien de l'équilibre (Eidelberg 1981; Orlovsky 1972c).

5.2.2. Système latéral

Le système latéral est impliqué dans le contrôle fin et volontaire de la marche. Il inclut les voies rubro- et cortico- spinales (Kuypers 1964; Lawrence & Kuypers 1968).

La voie rubrospinale (RST) origine dans le noyau rouge (NR) du tronc cérébral puis, toujours dans le tronc, décusse pour atteindre la moelle épinière contralatérale (Brown 1974; Kuchler et al. 2002; Pompeiano & Brodal 1957). L'action du NR est majoritairement facilitatrice au niveau de l'activité des muscles fléchisseurs, et ce particulièrement pendant la phase de balancement (Orlovsky 1972a, 1972c; Rho, Lavoie & Drew 1999). Les neurones rubrospinaux sont en effet principalement actifs juste avant l'initiation de la phase de balancement et tout au long de la période d'activité des principaux muscles fléchisseurs (Orlovsky 1972a; Pompeiano & Brodal 1957). Les projections spinales des fibres rubro et cortico-spinales se chevauchent sur les motoneurones responsables de la musculature distale (Kuchler et al. 2002; Orlovsky 1972a; Zmysłowski et al. 1993). Les lésions rubrales ne s'accompagnent que de légers déficits dans un contexte de locomotion sur une surface plane (Kuchler et al. 2002; Muir & Whishaw 2000; Orlovsky 1972a) mais produisent des déficits marqués et prolongés lorsque les animaux sont placés dans une tâche locomotrice plus exigeante comme sur une

échelle, soulignant une participation non-négligeable dans le contrôle volontaire de la locomotion (Kanagal & Muir 2008; Orlovsky 1972a; Webb & Muir 2003; Whishaw, Gorny & Sarna 1998).

La voie cortico-spinale (*corticospinal tract* c.à.d. CST) provient majoritairement du CM avec une contribution moindre des autres régions comme le cortex frontal ou préfrontal (Li, Florence & Kaas 1990; Miller 1987). Les axones forment les pyramides du tronc cérébral avant de décusser pour projeter de façon très majoritaire dans la moelle épinière contralatérale (Armand & Kuypers 1980; Brown 1971; Chambers & Liu 1957; Li, Florence & Kaas 1990). Une minorité des fibres de la CST ne décussent toutefois pas et demeurent ipsilatérales pour former un faisceau situé dans la portion ventrale de la moelle épinière (Brosamle & Schwab 1997; Brown 1971; Chambers & Liu 1957). Les études de lésions pyramidales ou de la CST chez le chat et le rat ont montré seulement de faibles conséquences lors de la locomotion sur une surface plane (voir section suivante) (Drew, Jiang & Widajewicz 2002; Jiang & Drew 1996; Muir & Whishaw 1999). En revanche, les animaux (autant chat que rat) présentaient des déficits beaucoup plus importants lorsque observés dans une tâche plus complexe comme lorsqu'ils doivent enjamber un obstacle ou placer précisément le pied sur un barreau d'échelle (Drew, Jiang & Widajewicz 2002; Liddell & Phillips 1944; Webb & Muir 2003; Zorner et al. 2010).

La lésion combinée des deux faisceaux du système latéral (cortico et rubro-spinaux) engendre des effets cumulatifs, se traduisant par des déficits importants lors de la marche sur une surface plane chez le chat et le singe (Drew, Jiang & Widajewicz 2002; Jiang & Drew 1996; Kuypers 1964).

La lésion de la CST est fréquente dans le contexte des ACV chez l'humain, surtout par atteinte de la capsule interne par laquelle les fibres voyagent. Les conséquences chez les patients sont loin d'être superficielles, avec le développement de troubles importants de la marche. Quelle est précisément la contribution du CM au contrôle de la locomotion ? Quels paramètres sont encodés et transmis via la CST au niveau du réseau du CPG ?

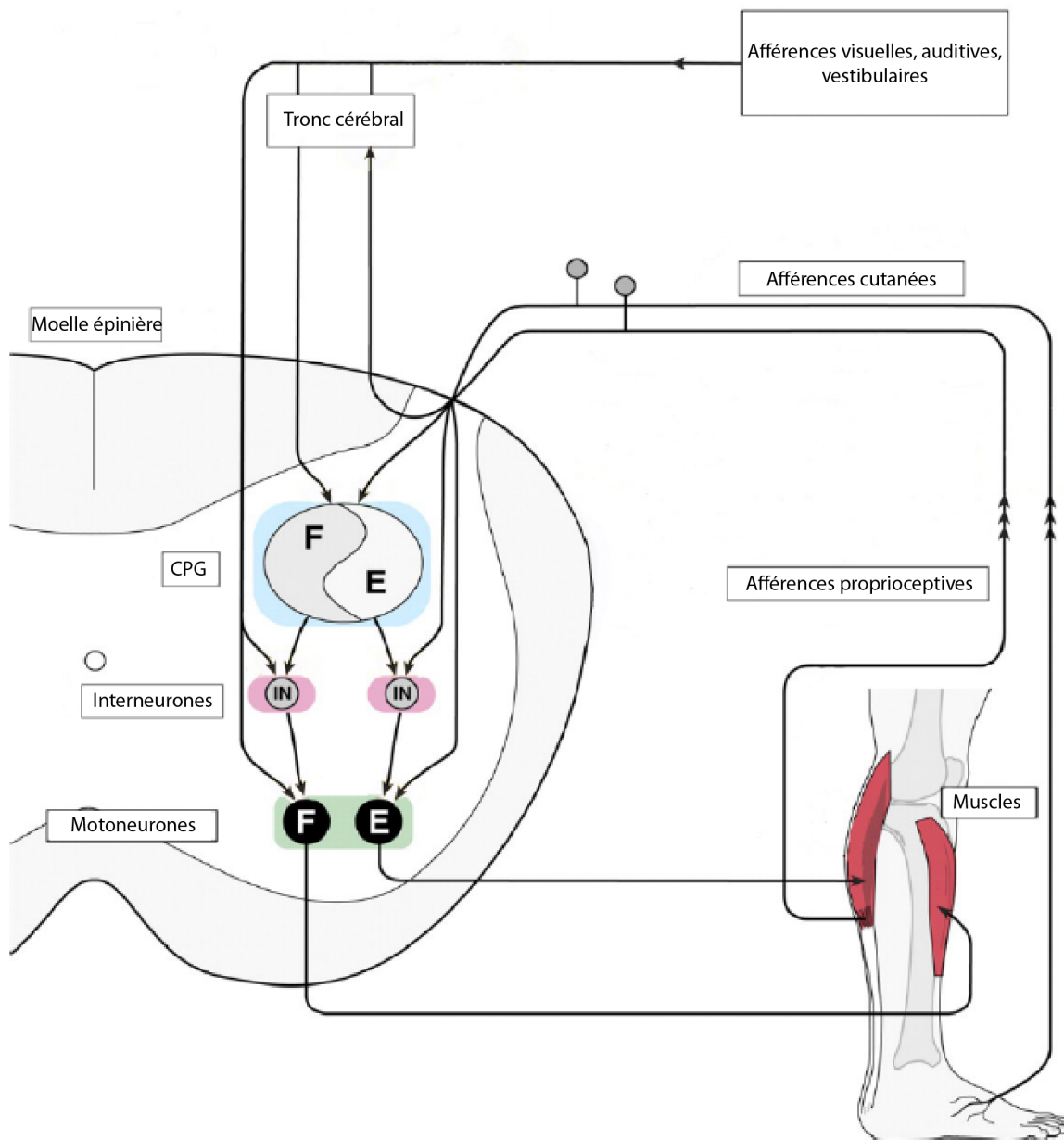


Figure 2. Interaction des différentes informations ascendantes et descendantes au niveau du CPG. Reproduit de Rossignol et al (2006).

E : extenseur ; F : fléchisseur; IN : interneurone.

Le CPG est modulé par les informations sensorielles périphériques (proprioceptives et/ou cutanées) ainsi que par les signaux descendants (corticaux et/ou sous-corticaux). Une copie des informations sensorielles est également transmise aux centres supérieurs.

La résultante de cette interaction constante au niveau du CPG est une modification de l'activité musculaire et ainsi une locomotion adaptée aux contraintes extérieures.

6. Le CM dans la locomotion

Le CM est la région à partir de laquelle la grande majorité de la CST émerge (Ghosh 1997; Goldby & Kacker 1963; Kuypers 1964; Terashima 1995). En dehors du CM, les régions motrices incluent aussi chez l'humain et le primate les aires prémotrices et l'aire motrice supplémentaire, qui sont également à l'origine de projections corticospinales (Dum & Strick 1991; Russell & DeMyer 1961). Cette organisation se retrouve simplifiée chez le rat où seulement deux régions ont été identifiées comme impliquées dans la production de mouvements du membre antérieur (RFA qui est la région la plus rostrale ou *rostral forelimb area*; et CFA qui est celle plus caudale ou *caudal forelimb area*), ainsi qu'une région pour le membre postérieur (Bonazzi et al. 2013; Neafsey et al. 1986; Neafsey & Sievert 1982; Sievert 1984). Le RFA serait l'homologue des aires supplémentaires ou prémotrices du primate et de l'humain tandis que le CFA correspond au CM primaire (Neafsey et al. 1986; Neafsey & Sievert 1982; Passingham et al. 1988; Rouiller, Moret & Liang 1993; Sievert 1984; Wise, Murray & Coulter 1979). L'existence d'une double représentation similaire pour le membre postérieur chez le rat est encore très débattue (Neafsey et al. 1986; Sievert 1984).

6.1. Organisation du CM - Projections spinales et représentations fonctionnelles

6.1.1. Représentations du membre antérieur et du membre postérieur

Le CM est caractérisé par des cellules pyramidales géantes qui donnent naissance aux axones de la CST (Groos et al. 1978; Hummelsheim & Wiesendanger 1985; Miller 1987; Wise, Murray & Coulter 1979). Les études anatomiques chez le rat, par injection de traceurs antérogrades et rétrogrades, ont permis de montrer l'existence au sein de ce CM de deux zones corticales juxtaposées, l'une projetant au renflement cervical et l'autre au renflement lombaire (Akintunde & Buxton 1992; Li, Florence & Kaas 1990; Miller 1987; Sievert 1984; Wise, Murray & Coulter 1979). La stimulation électrique de chacune de ces deux régions provoque respectivement des mouvements des membres antérieurs (région correspondant donc à la représentation de la patte antérieure, RPA) et des postérieurs (représentation de la patte postérieure, RPP) (Hall & Lindholm 1974; Miller 1987; Neafsey et al. 1986; Sievert 1984). A la frontière de la RPA et de la RPP, quelques rares fibres projettent simultanément aux deux renflements (Akintunde & Buxton 1992; Ghosh et al. 2010; Starkey et al. 2012).

Dans la majorité des espèces (rat, chat, singe), la plus grande portion du CM est consacrée à la RPA et donc au contrôle fin des membres supérieurs (Fonoff et al. 2009; Gioanni & Lamarche 1985; Park et al. 2001; Sievert 1984; Tennant et al. 2010). Bien qu'il s'agisse d'un processus évolutif très marqué chez l'humain et le primate, mais aussi chez le rat, des espèces présentant des mouvements de préhension considérablement développés, la RPP est toutefois invariablement présente quelque soit l'espèce (Donoghue & Wise 1982; Gioanni & Lamarche 1985; Hall & Lindholm 1974; Li, Florence & Kaas 1990; Miller 1987; Neafsey, Hurley-Gius & Arvanitis 1986; Park et al. 2001; Tennant et al. 2010).

6.1.2. Mouvements évoqués dans le CM

En concordance avec la terminaison majoritairement controlatérale de la CST, les expériences de stimulation dans la RPP du rat et du chat ont démontré la production exclusive de mouvements controlatéraux (Bonazzi et al. 2013; Bretzner & Drew 2005; Ghosh 1997; Sanderson, Welker & Shambes 1984). Bien que quelques fibres voyagent du côté ipsilatéral de la moelle épinière, les études de microstimulation ne parviennent toutefois pas à éliciter de mouvements ipsilatéraux de manière consistante (Armand 1982; Sanderson, Welker & Shambes 1984).

Si au sein de la RPP l'aire dédiée à chaque articulation varie d'un animal à l'autre, il n'en demeure pas moins que toutes les articulations peuvent être mobilisées par micro-stimulation intracorticale, autant chez le rat que le chat (Armstrong & Drew 1985a, 1985b; Donoghue & Wise 1982; Gioanni & Lamarche 1985; Neafsey et al. 1986). Les mouvements évoqués peuvent être multi- ou mono-articulaires. Il a été montré chez le rat que chaque fibre de la CST possède de multiples collatérales à plusieurs niveaux de la moelle épinière, suggérant qu'un neurone pyramidal puisse exercer un contrôle simultané sur plusieurs motoneurons spinaux. Correspondant à l'existence de ces collatérales, la majorité des sites de stimulation induisent en effet un mouvement concomitant de plusieurs articulations ainsi que la contraction simultanée de plusieurs muscles (Bonazzi et al. 2013; Seong et al. 2014). Il existe toutefois une proportion non-négligeable d'îlots corticaux engendrant un mouvement mono-articulaire, surtout centrés sur les articulations distales (orteils, cheville) (Gioanni & Lamarche 1985; Seong et al. 2014).

Finalement, les mouvements de flexion sont ceux les plus fréquemment élicités chez le rat laissant supposer un rôle privilégié du CM dans le contrôle des muscles fléchisseurs (Gioanni & Lamarche 1985; Neafsey et al. 1986). Similairement chez le chat, la stimulation des fibres pyramidales

descendantes induit une augmentation du tonus des muscles fléchisseurs accompagnée d'une inhibition de l'activité des muscles extenseurs (Bretzner & Drew 2005; Ghosh 1997; Laursen & Wiesendanger 1966b).

6.1.3. Substrats spinaux des neurones pyramidaux

Les fibres issues de la RPP projettent chez le rat sur des interneurons spinaux (Brown 1971; Casale, Light & Rustioni 1988; Janzen et al. 1977; Olivares-Moreno et al. 2017; Sievert 1984). Une connexion sur des interneurons aurait le net avantage de permettre d'assurer une bonne intégration dans le patron locomoteur de l'information descendante tandis qu'à l'inverse un contact direct sur les motoneurons au niveau des motoneurons cervicaux, comme chez les espèces dotées d'une préhension développée, permettrait un contrôle extrêmement précis et isolé des articulations (Babalian, Liang & Rouiller 1993; Drew, Prentice & Schepens 2004; Grillner 1981; Jankowska & Edgley 1993; Miri et al. 2017).

6.2. Le rôle du CM dans la locomotion sur un tapis roulant plat

6.2.1. Influence phasique sur les motoneurons spinaux

Autant chez le chat que chez le rat, les neurones du CM déchargent selon la phase du cycle de marche au cours d'une locomotion sur tapis roulant plat (Armstrong & Drew 1984a, 1984b, 1985c; Beloozerova & Sirota 1985, 1993; DiGiovanna et al. 2016). La stimulation du CM pendant que le chat se déplace sur le FTM induit des changements majeurs au niveau de l'activité musculaire aboutissant à une modification significative de la trajectoire du pied (Armstrong & Drew 1985c; Bretzner & Drew 2005; Orlovsky 1972c). Ces études de stimulation chez le chat montrent que le CM a un rôle facilitateur au niveau des motoneurons fléchisseurs en phase de balancement mais au niveau des motoneurons extenseurs en phase d'appui (Bretzner & Drew 2005; Illert, Lundberg & Tanaka 1976; Kato, Takamura & Fujimori 1964). Enfin, la perte de l'influence corticale par lésion induit chez le chat une hyper-extension notable et persistante du membre, due soit à une hyper-activation des muscles extenseurs (Eidelberg 1981; Liddell & Phillips 1944; Marshall 1934) ou à un défaut de recrutement des muscles fléchisseurs (Laursen & Wiesendanger 1966b; Tower 1935).

6.2.2. Contrôle de la transition entre la phase d'appui et la phase de balancement

Le rôle considéré comme central du CM dans la locomotion à travers diverses espèces (chat, rat, souris) serait le contrôle de la transition entre les phases d'appui et de balancement. Les neurones du CM présentent en effet un pic de l'activité cellulaire lors du changement de phase du cycle locomoteur, moment qui correspond à la fin du signal des muscles extenseurs et au recrutement des muscles fléchisseurs (Armstrong & Drew 1984b; DiGiovanna et al. 2016; Drew 1993; Jiang & Drew 1996). Ce rôle putatif est également supporté par le fait que la stimulation dans le CM cause le raccourcissement du cycle de marche du chat, d'une magnitude pouvant aller jusqu'à 15%, en précipitant l'arrivée de la phase de balancement (Armstrong & Drew 1985c; Bretzner & Drew 2005; Orlovsky 1972c). Une lésion de la CST engendre un déficit d'initiation de l'élévation du pied chez le chat et le singe s'exprimant par un décalage en caudal de la position du pied par rapport à la hanche au moment de l'élévation, ainsi que par la trainée subséquente du pied sur le sol au début de phase de balancement (Courtine et al. 2005; Gorska et al. 1993; Jiang & Drew 1996).

6.2.3. Contrôle des synergies musculaires

Un autre rôle du CM serait dans le contrôle des synergies musculaires (c.à.d. coordination intra-membre) adaptées à l'exécution de mouvements précis (DiGiovanna et al. 2016; Jiang & Drew 1996; Krouchev, Kalaska & Drew 2006; Ueno & Yamashita 2011; Widajewicz, Kably & Drew 1994). Comme chez le chat immobile, la stimulation du CM pendant la marche induit des changements d'activité pour plusieurs muscles simultanément (Armstrong & Drew 1985c; Bretzner & Drew 2005). Concordant avec ces observations, une lésion de la CST entraîne une trainée de la patte chez le chat au début de la phase de balancement, reflet de la modification du couplage des différents muscles du membre. La patte est alors avancée par le mouvement de la hanche avant qu'une élévation adéquate du pied par la flexion du genou ne se soit produite (Jiang & Drew 1996; Zmysłowski et al. 1993). Comme chez le chat, la stimulation du CM chez le rat au repos peut produire des mouvements multi-articulaires (Seong et al. 2014). Les changements temporels et d'amplitude de l'activité des neurones du CM précèdent les modifications dans le patron de recrutement et dans l'amplitude d'activité des motoneurones spinaux chez le rat (DiGiovanna et al. 2016).

Des lésions sélectives du CM ne causent chez les animaux (souris, rats, chats, primates) que des déficits légers au niveau d'une locomotion sur sol plat qui n'empêchent pas l'ambulation (Beloozerova & Sirota 1993; Bucy, Ladpli & Ehrlich 1966; Metz et al. 1998; Ueno & Yamashita 2011; Zorner et al. 2010). Par ailleurs, la majorité de ces déficits ne perdurent que très peu dans le temps. Metz et al (1998) ainsi que Muir et Whishaw (1999) notent chez le rat post-pyramidectomie un retour des paramètres cinématiques aux valeurs de l'état intact en 7 jours.

6.3. Contribution du CM dans la locomotion de précision

Le CM est un candidat de choix pour être une structure transmettant vers les circuits locomoteurs le résultat de l'intégration sensorielle et visuelle (Beloozerova & Sirota 1993). Cette configuration particulière ne serait pas nécessaire dans un contexte de locomotion classique sur FTM où peu de corrections du patron moteur sont nécessaires. Cependant, les circuits neuronaux impliqués dans le contrôle moteur varient (autant dans le nombre de composantes recrutées que dans l'intensité de leur contribution) selon le type de locomotion demandé à l'animal (Bolton et al. 2006; Garnier, Falempin & Canu 2008; Zorner et al. 2010). Ainsi, la locomotion sur surface plane pourrait être efficacement prise en charge par un circuit composé des CPG et de structures sous-corticales (Muir & Webb 2000; Muir & Whishaw 1999). Après une lésion dans le SNC, des régions redondantes, n'étant à l'état intact que peu ou pas impliquées, peuvent prendre le relai pour compenser pour les déficits engendrés. En revanche, lorsque l'environnement est variable, la capacité du CM à encoder les changements moteurs jugés nécessaires suite à l'intégration sensorimodale serait hautement pertinente et cruciale. Il a en effet été montré que des animaux pyramidectomisés présentent une incapacité presque totale à se déplacer sur une échelle horizontale (Kuypers 1964; Laursen & Wiesendanger 1966a; Liddell & Phillips 1944; Marshall 1934; Metz et al. 1998). Le rôle unique du CM, et donc de ses projections, dans l'adaptation du patron de marche selon les informations visuelles lorsqu'un contrôle précis des pattes est requis expliquerait ces déficits (Beloozerova & Sirota 1993; Drew et al. 1996; Georgopoulos & Grillner 1989).

6.3.1. Études de la locomotion en présence d'obstacles

L'enjambement d'obstacles, placés sur une courroie de tapis roulant ou sur une piste, a été employé à plusieurs reprises afin d'élucider la contribution des structures supra-spinales à une

locomotion en environnement exigeant. Lorsque les chats enjambaient ces obstacles, les changements d'activité musculaire étaient précédés d'une augmentation de l'ampleur de la décharge des neurones pyramidaux de la RPA (Beloozerova & Sirota 1986a, 1993; Drew 1988, 1993). En concordance avec ce rôle, des lésions de la CST ou du CM chez le chat induisent une perte de dextérité à enjamber un obstacle fixé au tapis roulant (Beloozerova & Sirota 1993; Drew et al. 1996). Il est important de noter que ce déficit n'est pas entièrement dû à une perte de la capacité de flexion du membre, puisque face à un obstacle plus haut les chats étaient encore en mesure d'avoir une augmentation proportionnelle de l'élévation du pied mais qui demeurerait cependant insuffisante pour enjamber l'obstacle (Drew, Jiang & Widajewicz 2002).

Par ailleurs, le CM encoderait également la modification du lien temporel entre les différents groupes de muscles synergiques, modification nécessaire et importante à l'adaptation de la trajectoire du pied pour bien enjamber un obstacle (Courtine et al. 2005; Drew 1988; Drew, Jiang & Widajewicz 2002; Smith, Carlson-Kuhta & Trank 1998; Yakovenko, Krouchev & Drew 2011). Au sein du CM, la réorganisation temporelle de l'activité neuronale au cours de la phase de balancement correspond à une modification de la séquence de recrutement musculaire lors de l'enjambement d'un obstacle (Drew 1988; Drew, Kalaska & Krouchev 2008; Drew & Marigold 2015; Krouchev & Drew 2013). Les cellules du CM seraient ainsi organisées en sous-populations, chacune responsable d'une synergie musculaire (Krouchev & Drew 2013). Confirmant l'implication du CM dans la coordination musculaire intra-membre, les lésions pyramidales conduisent les animaux à amener le membre vers l'avant sans même qu'il n'y ait eu soulèvement du pied du sol (trainée du pied en début de phase de balancement mentionnée précédemment). Si ce genre de déficit est peu problématique lorsque l'environnement est constamment plat, il devient toutefois beaucoup plus critique pour la marche dans des conditions plus exigeantes, puisqu'un soulèvement inadéquat du pied augmente le risque de heurter l'obstacle.

6.3.2. Études sur échelles

Une autre tâche utilisée avec les rats et les chats depuis plusieurs années comme environnement locomoteur complexe (et exigeant) est l'échelle horizontale, où l'animal doit positionner avec précision son pied sur les barreaux pour éviter la chute (Amos, Armstrong & Marple-Horvat 1987; Amos, Armstrong & Marple-Horvat 1990; Beloozerova & Sirota 1993; DiGiovanna et al.

2016; Georgopoulos & Grillner 1989; Metz & Whishaw 2002; Prakriya, McCabe & Holets 1993). L'échelle est composée de barreaux surélevés par rapport au sol, ronds ou carrés, avec une distance d'espacement variant selon l'espèce étudiée. La configuration des barreaux peut également être changée afin d'obtenir des espacements irréguliers, augmentant encore la difficulté de la tâche. Cette tâche nécessite l'intégration continue d'informations sensorielles, visuelles et proprioceptives afin d'adapter de façon appropriée la trajectoire du pied (DiGiovanna et al. 2016; Prakriya, McCabe & Holets 1993). L'échelle peut être vue comme une succession de mouvements de précision dans un contexte locomoteur, et donc requérant des ajustements fins d'activité musculaire et de coordination.

La décharge neuronale dans la RPA est augmentée lors du déplacement du chat sur une échelle, par comparaison à la marche sur une surface plane (Amos, Armstrong & Marple-Horvat 1990; Armstrong & Marple-Horvat 1996; Beloozerova et al. 2010; Beloozerova & Sirota 1993). Ce changement d'activité était par ailleurs décuplé lorsque les animaux se retrouvaient face à une modification inattendue de l'espacement des barreaux (Amos, Armstrong & Marple-Horvat 1990). Chez le rat, une étude s'intéressant au contrôle du membre postérieur lors de la marche sur échelle a montré une modification de l'activité neuronale dans la RPP du CM en termes d'amplitude de décharge, mais aussi au niveau du timing de l'activité neuronale maximale (DiGiovanna et al. 2016). Tout comme pour les tâches d'enjambements d'obstacles, cette modification de timing était parallèle à une réorganisation des synergies musculaires (DiGiovanna et al. 2016). Ce changement correspondait aussi à une décharge neuronale augmentant surtout à la fin d'E1 lors de la marche sur échelle, avant que le pied ne fasse contact avec le sol (DiGiovanna et al. 2016; Drew, Kalaska & Krouchev 2008). Ces observations (autant chez le chat que le rat) supportent l'hypothèse faite que le CM est impliqué dans le contrôle musculaire permettant un contact précis du pied (Amos, Armstrong & Marple-Horvat 1990; Beloozerova & Sirota 1993);(Friel, Drew & Martin 2007).

La tâche de l'échelle a été démontrée plusieurs fois comme suffisamment sensible pour mettre en évidence certains déficits subtils du contrôle des membres suite à des lésions corticales ou de la CST. Une inactivation du CM, qu'elle soit temporaire ou bien irréversible, rend les chats incapables de marcher sur l'échelle avec un échec du contact de plusieurs centimètres par rapport au barreau, bien que ces mêmes animaux se déplacent aisément sur une surface plane (Beloozerova & Sirota 1993; Laursen & Wiesendanger 1966a; Liddell & Phillips 1944). Le placement inadéquat du pied

sur les barreaux, voir même l'absence totale de contact, est cohérent avec la légère hypermétrie sur le FTM apparaissant suite à une lésion du CM. Si ce déficit est peu problématique dans un environnement peu demandant, il le devient immédiatement dans le cadre de l'échelle où un mauvais placement entraîne une chute de l'animal (Drew et al. 2008). Une des études d'inactivation du CM chez des chats placés sur une échelle rapporte toutefois l'absence de déficits dans la trajectoire du membre antérieur dans la période finale de la phase de balancement, même en présence d'un placement du pied inadéquat sur le barreau (Friel, Drew & Martin 2007). Il est ainsi suggéré que le CM a une contribution différente dans le contrôle de la position du pied au contact et dans le contrôle de la trajectoire (Friel, Drew & Martin 2007).

Le même déficit (contact effectué à une position inadéquate sur le barreau) a été observé dans les études de lésion chez les rongeurs (Antonow-Schlorke, Ehrhardt & Knieling 2013; Bolton et al. 2006; Metz & Whishaw 2002; Soblosky et al. 1997; Zorner et al. 2010). Ces résultats sont d'autant plus intéressants que lorsque les mêmes rats étaient placés dans une tâche locomotrice simple, peu de déficits étaient notés (Bolton et al. 2006; Webb & Muir 2003; Zorner et al. 2010).

Toutefois la majorité des études rapportées, autant sur les échelles que sur les enjambements d'obstacles, se sont principalement intéressées au membre antérieur ou bien n'apportent que des informations qualitatives sur le contrôle du membre postérieur dans la locomotion de précision. Ceci est possiblement dû au fait que lors de la locomotion, c'est le membre antérieur qui rencontre en premier les obstacles ou les barreaux (Drew, Jiang & Widajewicz 2002). Les études d'enregistrement et de stimulation suggèrent que le contrôle du CM sur les membres postérieurs serait aussi puissant, et d'action similaire à celui exercé sur les membres antérieurs (Bretzner & Drew 2005; Drew, Jiang & Widajewicz 2002; Widajewicz, Kably & Drew 1994). Par ailleurs, ce contrôle serait indépendant de l'action du CM sur les membres antérieurs (Bretzner & Drew 2005). Ceci est également supporté par les résultats d'Armstrong suite à des lésions corticales chez le chat où le bon placement du membre antérieur sur les barreaux ne garantissait pas le bon placement de la patte postérieure. De la même manière, suite à des lésions de la CST au niveau thoracique du chat, l'enjambement d'un obstacle par le membre antérieur n'impliquait pas que le membre postérieur soit en mesure de faire la même chose. Chez le rat, la contribution précise du CM à l'adaptation du patron locomoteur des membres postérieurs reste peu claire (DiGiovanna et al. 2016; Drew, Jiang & Widajewicz 2002).

6.3.3. Limite des études avec le modèle d'échelle horizontale existant

Le paradigme expérimental de l'échelle horizontale est doté de certaines limites, notamment le fait que l'animal se déplace à son gré. En effet, Metz et Whishaw (2002) ont rapporté que les rats avaient besoin de plus de temps après une lésion corticale pour traverser la même échelle. Ainsi, une partie des déficits causés par la lésion auraient pu être masqués par ce ralentissement compensatoire. En effet, les rats en prenant plus de temps pour traverser l'échelle s'assurent de leur contact sur les barreaux. L'imposition d'une vitesse de marche pourrait alors faire ressortir des déficits additionnels, spécifiques à la lésion.

De plus, les études de marche sur l'échelle sont souvent limitées à un score fonctionnel global avec comme mesure principale l'échec ou le succès du contact sur les barreaux (Antonow-Schlorke, Ehrhardt & Knieling 2013; Metz & Whishaw 2002; Riek-Burchardt et al. 2004; Soblosky, Song & Dinh 2001). Certains groupes ont toutefois effectué des analyses cinématiques du mouvement sur l'échelle (Beloozerova et al. 2010; Friel, Drew & Martin 2007). Cependant, le cadre non fixe ainsi que la vitesse changeante de marche limitent considérablement l'étude pouvant être réalisée puisque seulement un faible nombre de pas consécutifs peut être obtenu dans le même champ de caméra. L'étude cinématique permet d'identifier de subtils changements dans la biomécanique de la marche pouvant échapper à l'évaluation qualitative de la performance sur l'échelle, ainsi que de relier ces changements aux modifications comportementales (Bolton et al. 2006; Kunkel-Bagden, Dai & Bregman 1993; Muir & Webb 2000). De plus, la décomposition du mouvement permet d'identifier et de distinguer la vraie récupération d'une fonction du développement d'un phénomène de compensation, et d'identifier parmi ces stratégies de compensation lesquelles sont efficaces (Farr et al. 2006; Kunkel-Bagden, Dai & Bregman 1993; Muir & Webb 2000; Soblosky, Song & Dinh 2001). Comme mentionné au début de l'introduction, l'utilisation d'un tapis roulant dans un cadre fixe avec une vitesse de marche constante permet d'obtenir ces données cinématiques sur plusieurs cycles consécutifs. L'échelle horizontale pourrait ainsi être adaptée dans un cadre de tapis roulant classique afin d'obtenir une tâche exigeante, tout en permettant une analyse cinématique approfondie.

7. Modèles expérimentaux

Afin d'isoler le rôle du CM dans la locomotion de précision, plusieurs types de lésions peuvent être employées comme la lésion directe du CM, la lésion des fibres descendantes au niveau des pyramides médullaires ou encore au niveau spinal. Etudier le contrôle moteur des membres

postérieurs par l'intermédiaire de lésions spinales, comme la lésion de la CST au niveau lombaire, implique que d'autres fibres seront inévitablement lésées simultanément comme les fibres sensorielles dans les colonnes dorsales chez le rat ou les rubrospinales chez le chat. A l'inverse, les lésions faites au niveau des pyramides médullaires présentent l'avantage considérable de restreindre le dommage à la CST, puisque c'est à cette localisation qu'il est le plus concentré. En revanche, la lésion se fait autant pour les fibres motrices des membres antérieurs que pour celles des membres postérieurs. Un autre modèle expérimental fréquemment employé est l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne, responsable de 70% des ACV en clinique. Puisqu'elle irrigue à la fois le lobe frontal sur sa portion latérale, le lobe pariétal ainsi que le lobe temporal, ce modèle induit chez le rat des lésions cérébrales étendues (Sharkey 1993; Sharkey & Butcher 1995). Egalement, la matière grise et la matière blanche sont toutes deux touchées (Fluri, Schuhmann & Kleinschnitz 2015; Roger et al. 2011; Sommer 2017). Les dommages anatomiques extensifs associés à ce protocole donnent donc un paysage clinique complexe en termes de symptomatologie.

Il est difficile dans ces modèles expérimentaux d'identifier quels déficits locomoteurs sont dus à la lésion du CM, ou bien sont secondaires aux dommages d'autres structures. Ainsi, un modèle expérimental répandu pour obtenir des lésions ciblées se base sur l'injection dans le tissu cérébral d'endothéline-1, un vasoconstricteur endogène très puissant (Hughes et al. 2003; Yanagisawa et al. 1988b). Ce modèle présente le même déroulement temporel des événements ischémiques que ce qui est observé en clinique, avec la survenue d'une réduction marquée et locale du flot sanguin cérébral suivi d'une période de reperfusion progressive (Biernaskie et al. 2001; Fuxe et al. 1992; Hughes et al. 2003; Sharkey 1993; Sommer 2017). Par ailleurs, ceci permet d'obtenir un haut niveau de précision dans l'étendue et la localisation des lésions, et ainsi des groupes expérimentaux homogènes (Hughes et al. 2003; Sharkey & Butcher 1995). Il est en effet possible de limiter les dommages cérébraux au cortex, à des structures sous corticales ou bien encore à la matière blanche en jouant sur le site d'injection ainsi que la dose employée (Biernaskie et al. 2001; Domingo et al. 2000; Fuxe et al. 1992; Hughes et al. 2003; Touvykine et al. 2016). La lésion de la RPP dans le CM grâce à ce vasoconstricteur permettrait de cibler exactement les fibres d'intérêt tout en minimisant les dommages collatéraux à d'autres voies.

8. Énoncé de la problématique

Le contrôle supra-spinal ne serait pas essentiel à la locomotion sur un tapis plat, mais le deviendrait dans un environnement plus complexe. Les études d'enregistrement suggèrent que le CM contribuerait en effet significativement au déplacement sur une échelle en contrôlant les synergies musculaires, l'initiation de la phase de balancement et la position du pied au contact. Similairement, les études de lésion démontrent une implication claire du CM dans le contrôle de la position du pied au contact. Toutefois, les déficits biomécaniques engendrés par ces lésions demeurent encore mal caractérisés puisqu'il est difficile avec l'échelle horizontale de moyenner plusieurs pas consécutifs à vitesse constante dans un champ fixe de caméra, limitant ainsi la précision de l'étude cinématique pouvant être obtenue. Quelle est la contribution irremplaçable du CM au contrôle du membre postérieur dans une locomotion complexe ? *Est-ce que les déficits correspondent au rôle putatif du CM suite aux enregistrements ?* D'autre part, si les lésions ont bien démontré la survenue de déficits de placement du pied sur l'échelle horizontale, ces derniers ne se sont avérés que transitoires. L'absence d'analyse cinématique extensive complique l'identification des mécanismes soutenant cette récupération. *S'agit-il d'une récupération de la fonction ou d'une compensation de la fonction ?*

Nous avons ainsi voulu adapter l'échelle horizontale, un environnement nécessitant une implication supra-spinale importante, au concept du tapis roulant dont le cadre fixe nous permet de faire une étude cinématique poussée. La courroie habituelle du tapis roulant a été remplacée par une courroie uniquement composée de barreaux, constituant le LTM. Les paramètres cinématiques seront tout d'abord étudiés sur ce LTM chez des animaux sains, et comparés à ceux obtenus chez les mêmes animaux sur le FTM afin d'identifier les caractéristiques cinématiques de la locomotion de précision. Des changements de la cinématique du membre postérieur semblent inévitables pour s'assurer d'une bonne performance sur le LTM. Par la suite, la contribution du CM au contrôle du membre postérieur sur le LTM sera investiguée à l'aide de lésions ischémiques de la représentation de la patte postérieure du CM. La comparaison des déficits cinématiques engendrés sur le FTM et le LTM identifiera le rôle unique du CM dans la locomotion de précision. Par ailleurs, l'évolution dans le temps des déficits nous permettra d'identifier si une récupération du mouvement ou bien plutôt si des phénomènes de compensation surviennent.

Chapitre 2 : Méthodologie

1. Soins aux animaux

Onze rates adultes de la souche Long Evans (Charles River Laboratories), pesant entre 250 et 300 g, ont été utilisées pour cette étude. Les rates étaient placées dans des cages individuelles standard avec eau et nourriture *ad libidum*. La salle a été maintenue dans un cycle jour-nuit 12:12h (non-inversé).

Toutes les expériences se sont déroulées en accord avec les directives du Conseil Canadien de Protection des Animaux et ont été préalablement approuvées par le Comité de déontologie de l'expérimentation sur les animaux (CDEA) (protocole 15127).

2. Tapis échelle

Le LTM a été construit sur mesure au laboratoire. Il est composé d'une boîte de plexiglas (L : 71 cm; l : 38 cm ; h : 40,5 cm, Fig. 3), contenant la bande du tapis. Cette bande est composée de deux courroies en plastique souple sur lesquelles sont montées 35 barreaux de 0,79 cm de diamètre par 7,4 cm de longueur, espacés de 2,54 cm. Les courroies sont entraînées par une poulie à laquelle le moteur est attaché. Cette configuration nous a permis d'utiliser le même moteur pour les deux tapis roulants, le FTM et le LTM. Chaque barreau est métallique de couleur noire, afin de minimiser les reflets des spots de lumière utilisés pour la vidéographie, et est amovible ce qui permet au besoin d'en retirer pour augmenter la difficulté de la locomotion. L'espacement des barreaux de 2,54 cm a été choisi en fonction de la longueur du pas moyen établi chez des animaux intacts sur le FTM. Puisque la bande du tapis est exclusivement composée de barreaux, les animaux n'ont d'autre choix que de viser les dits barreaux.

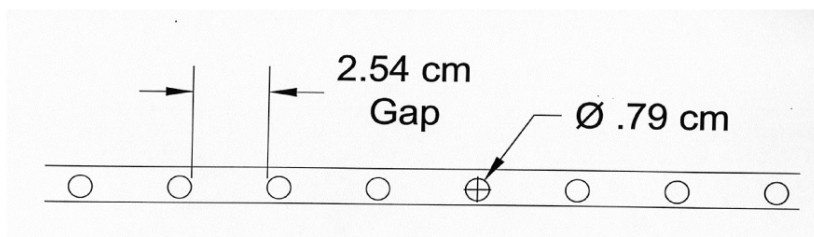
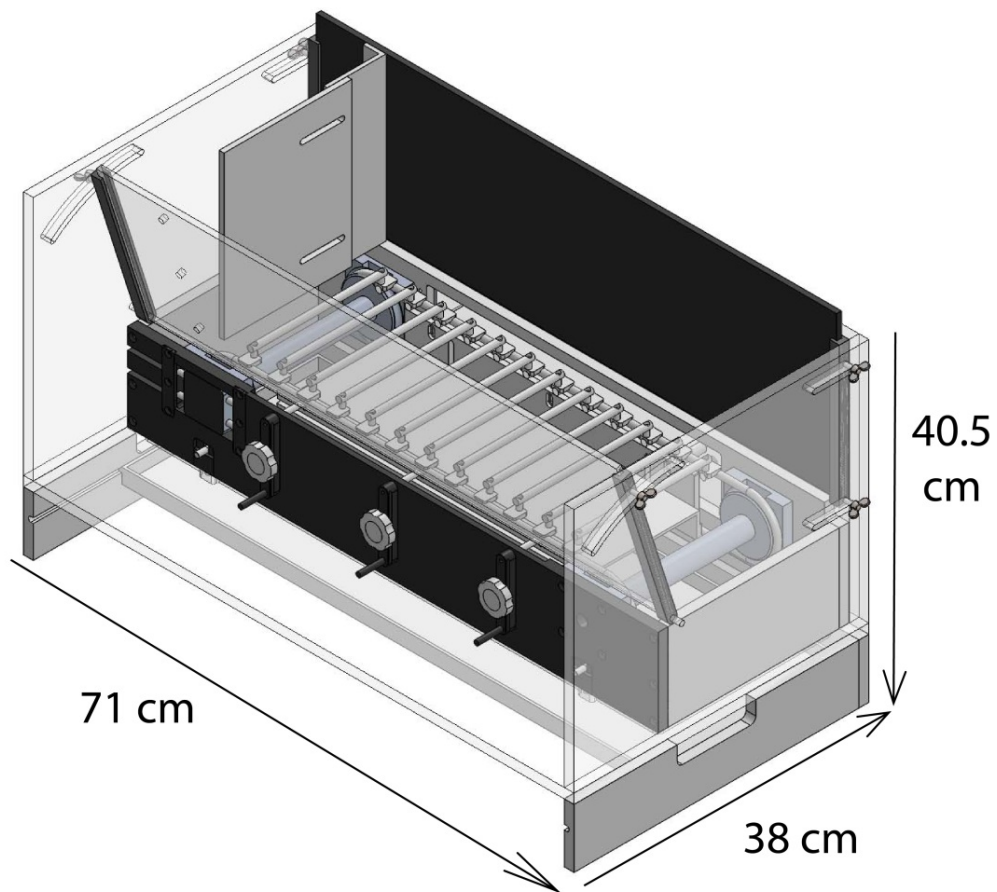


Figure 3. Vue d'ensemble du tapis échelle avec les dimensions précises. La pièce de plexiglas du côté de la caméra peut être angulée à volonté de façon à minimiser les reflets des spots de lumière utilisés pour la vidéographie. Représentation latérale d'une portion de la bande du tapis, illustrant la taille des barreaux et leur espacement.

3. Protocole expérimental

Les rates ont été entraînées au cours d'une période de 4 semaines à marcher sur le FTM, à des vitesses allant de 12 à 20 m/min pour des durées de 10 à 15 minutes. Une fois que les rates marchaient de façon stable au centre du tapis roulant, elles furent entraînées de la même façon à se déplacer sur le LTM. Les rates démontraient plus d'anxiété lorsque placées sur le LTM, et ont eu besoin de plus de séances afin d'être à l'aise par rapport au FTM.

Une fois capable de marcher régulièrement et de manière reproductible sur les deux tapis, des enregistrements vidéo de leurs mouvements ont été réalisés à 12, 16 et 20 m/min (respectivement 0,2, 0,7 et 0,3 m/s) sur chaque tapis pour servir de référence (baseline). Ces enregistrements ont été réalisés dans un intervalle d'une semaine, et seront décrits extensivement plus loin (section 6).

Une lésion ischémique unilatérale a ensuite été faite aux coordonnées stéréotaxiques de la RPP dans le CM. Les déficits initiaux et la récupération ont été évalués sur les deux tapis roulants à chaque semaine sur une période de 28 jours, suite à quoi les animaux ont été euthanasiés et perfusés pour la reconstruction histologique (Fig. 4-A).

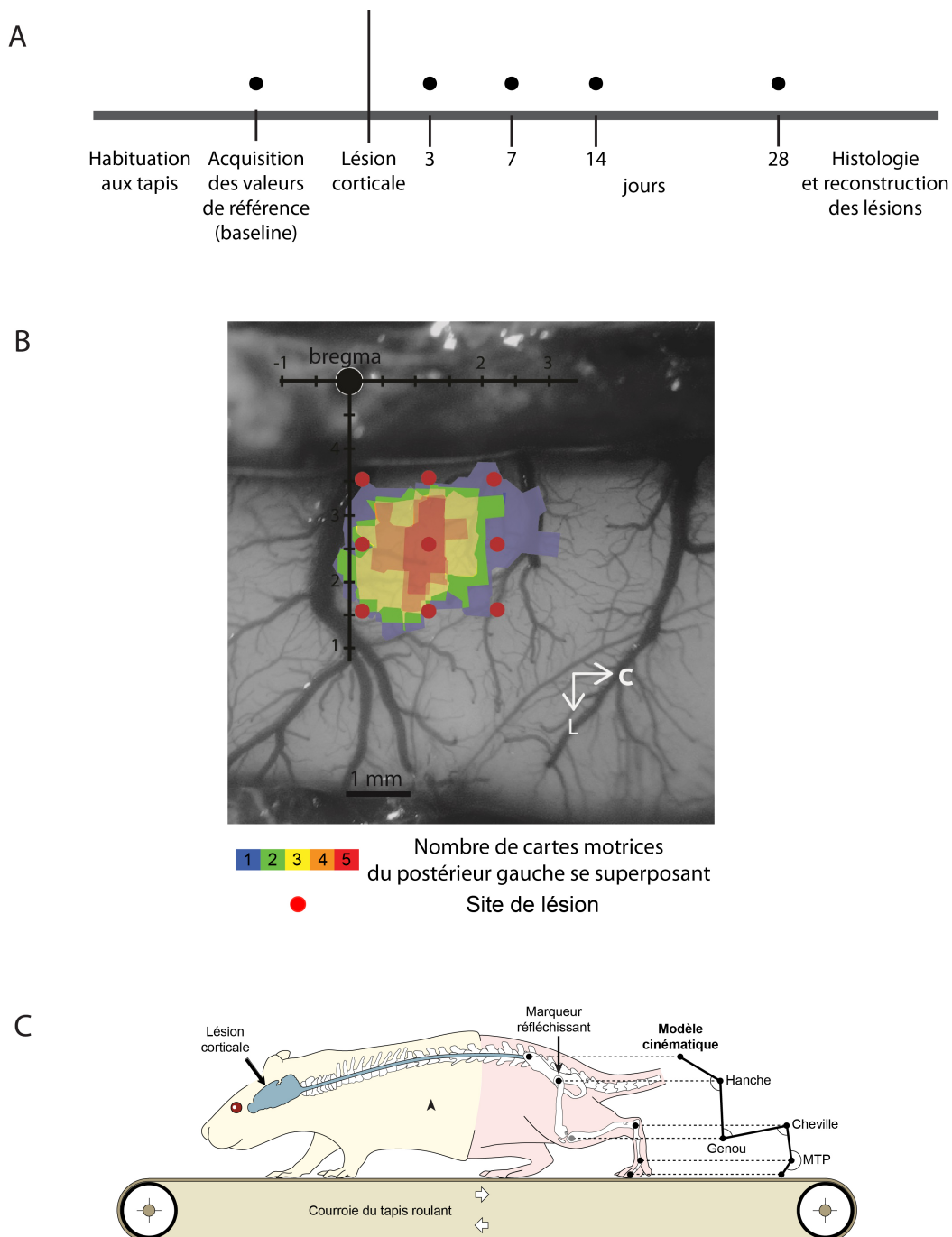


Figure 4. **A** Représentation schématique du paradigme expérimental. Après quatre semaines d'habituation aux tapis roulants, la locomotion a été enregistrée à l'état intact à 12, 16 et 20 m/min. La lésion unilatérale de la RPP dans le CM a ensuite été effectuée. A partir du 3^e jour post-lésion, le comportement fut enregistré chaque semaine sur les deux tapis (points noirs) à 12, 16 et 20 m/min. Au 35^e jour, ils ont été perfusés pour récolter le tissu en vue de la reconstruction histologique. **B.** Représentation des 9 sites d'injection d'endothéline-1 (ET-1) placés au sein de la RPP du CM droit. Les

coordonnées stéréotaxiques des sites d'injection (-0,17; -1,17; -2,17 mm en rostrocaudal; +1,4; +2,4; +3,4 en médiolatéral de bregma) ont été déterminées précédemment par ICMS (Delcour et al. 2014). Les cartes motrices furent superposées afin d'obtenir des coordonnées moyennes de la RPP tout en tenant compte de la variabilité interindividuelle. La concordance de localisation des cartes est illustrée en carte chloroplèthe. Rouge : concordance maximale; bleu : concordance minimale. Échelle : 1 mm. **C.** Vue du profil gauche d'un rat marchant sur un tapis roulant lors de l'acquisition vidéographique, indiquant la position des marqueurs réfléchissants utilisés sur le membre postérieur gauche pour identifier le point de pivot de chaque articulation. La position du genou est extrapolée pour tenir compte du déplacement de la peau sur l'articulation. La flèche indique le marqueur de la hanche.

4. Anesthésie et soins post-opératoires

Toutes les interventions chirurgicales ont été effectuées dans des conditions d'asepsie et sous anesthésie générale comme décrit précédemment (Mansoori et al. 2014; Touvykine et al. 2016). L'anesthésie a préalablement été induite grâce à une injection de kétamine (intrapéritonéal; 80 mg / kg; Ketaset; Pfizer, Inc., New York, NY, États-Unis), avant de passer à l'anesthésie gazeuse (mélange d'isoflurane à 2% (Furane; Baxter, Deerfield, IL, USA) dans 100% d'O₂). Une fois anesthésiés, les rats ont été placés dans un cadre stéréotaxique avec un coussin chauffant équipé d'une sonde de rétroaction (~ 36,5 ° C; Harvard Apparatus, Holliston, MA). Toutes les 10 minutes, la saturation sanguine en oxygène et la température corporelle de l'animal étaient surveillées. À titre préventif, nous avons administré du mannitol (4 000 mg / kg, sous-cutané) et de la dexaméthasone (Vetoquinol®; 1 mg / kg, par voie intramusculaire) afin de limiter respectivement l'œdème cérébral et la réponse inflammatoire. Après la procédure, les animaux ont reçu une dose d'anti-inflammatoire (Carprofen, 10 mg / kg par voie sous-cutanée), d'analgésique (Buprénorphine, 0,005 mg / kg, par voie intramusculaire) et d'antibiotiques (Baytril, 10 mg / kg, par voie sous-cutanée). Les deux jours suivants, les animaux ont reçu des doses supplémentaires de Carprofen et de Baytril. La récupération a été étroitement surveillée pendant les 48 heures suivant la chirurgie.

5. Lésions corticales

Les lésions ischémiques ont été induites dans l'hémisphère droit par des injections d'endothéline 1 (ET-1; EMD chemicals, CA, USA) (Yanagisawa et al. 1988a), un vasoconstricteur puissant. Les sites d'injections ont été déterminés préalablement par le biais de cartes motrices de la RPP du CM chez des rates Long Evans du même âge que celles employées dans cette étude (Delcour

et al. 2014)(Fig. 4-D), et selon l'étendue du dommage tissulaire attendu pour chaque injection d'ET-1 dans le protocole que nous employons (Mansoori et al. 2014; Touvykine et al. 2016). Comme notre objectif était de détruire complètement la RPP du CM, la peau a été ouverte et 9 trous de 0,7 mm de diamètre ont été percés dans le crâne sur une grille 3X3 équidistante de 1 mm (coordonnées stéréotaxiques = -0,17, -1,17, -2,17 mm en rostrocaudal; +1,4, +2,4, +3,4 mm en médiolatéral de bregma (Fig. 4-D). Dans chaque trou, une seringue de 1 µl (Hamilton Compagny, NV) a été abaissée à 1,5 mm sous la surface du cortex. Nous avons ensuite lentement injecté l'ET-1 via un microinjecteur (0,33 µl, 0,3 µg / µl, 3 nl / s; Harvard Apparatus, Holliston, MA). Une fois les injections terminées, les trous ont été bouchés avec de la cire d'os puis la peau suturée.

6. Cinématique sur tapis roulant

La performance locomotrice a été évaluée avant la lésion (baseline), puis les 3^e, 7^e, 14^e, 21^e et 28^e jours après la lésion. Les enregistrements vidéos de locomotion ont été effectués à des vitesses de 12, 16 et 20 m / min sur les deux tapis roulants, pour chaque jour d'enregistrement. Nous avons concentré notre analyse sur les séquences enregistrées à 20 m / min, car il s'agissait de la vitesse à laquelle les animaux marchaient de manière symétrique et régulière sur les deux tapis. Seules les séquences vidéo avec des enjambements réguliers de barreaux ont été utilisées pour l'analyse cinématique sur le LTM.

Le protocole d'enregistrement des séquences de locomotion a été décrit précédemment en détail (Alluin et al. 2011; Martinez et al. 2011). La patte postérieure gauche était rasée avant chaque session d'enregistrement et l'ilium (dos, marqueur 1), le grand trochanter (hanche, marqueur 2), la malléole latérale (cheville, marqueur 4), le métatarso-phalangien (MTP, marqueur 5) et le bout du troisième orteil (marqueur 6) furent identifiés visuellement par une tâche avec un marqueur permanent noir. De petits marqueurs réfléchissants ont par la suite été placés au centre de chaque tâche de marqueur afin d'augmenter le contraste du repère osseux (Fig. 3-A). Comme l'articulation du genou se déplace sous la peau pendant la locomotion, son emplacement a été extrapolé par triangulation à l'aide des marqueurs identifiant la hanche et la cheville. Une vue latérale gauche du rat a été enregistrée avec une caméra vidéo haute fréquence à 120 Hz (Basler AG, Allemagne, acA1300-200um). Les séquences vidéo sélectionnées pour les analyses cinématiques comportaient 15 ± 5 cycles de marche consécutifs à l'état intact et 10 ± 5 pour les séquences post-lésion. La moyenne

individuelle d'un paramètre cinématique donné pour un animal a été calculée comme une moyenne de ces cycles de marche consécutifs. La moyenne du groupe a ensuite été obtenue en moyennant les moyennes individuelles.

Excursions angulaires et reconstruction du mouvement en bâtons : un cycle de marche complet est défini comme la période entre deux contacts consécutifs de la même patte sur le substrat (début de la phase d'appui). La phase d'appui se rapporte à la période entre le contact de la patte et son soulèvement du substrat, qui marque le début de la phase de balancement. La phase d'appui a été subdivisée en sous phases E2 et E3. Dans la phase de balancement, la sous-phase F est définie comme l'initiation de la flexion de toutes les articulations. Elle est suivie par E1 qui correspond à l'extension du genou et de la cheville (Philippson 1905).

Un léger ralentissement lors de la marche sur le tapis roulant peut être responsable d'une translation horizontale du rat entier, à l'origine de biais dans certaines mesures comme la longueur du pas. Ainsi, le marqueur de la hanche (marqueur 2) a été utilisé comme point de référence sur l'axe des X pour mesurer la distance parcourue par tous les autres marqueurs. Cela garantissait que les mouvements des différentes articulations étaient toujours exprimés par rapport à un unique point de référence.

Les coordonnées (x, y) de chaque marqueur articulaire, ainsi que la survenue du contact et du soulèvement de la patte ont été extraits lors d'une analyse vidéo image-par-image à l'aide d'un logiciel-maison (Alluin, Delivet-Mongrain & Rossignol 2015; Alluin et al. 2011). La reconstruction image-par-image des coordonnées de chaque marqueur articulaire a permis d'obtenir une représentation en bâtons du mouvement général du membre, en connectant les différents marqueurs. Pour obtenir des figures en bâton moyennes pour le groupe, les cycles de marche ont été divisés pour chaque animal en 64 intervalles. Les coordonnées des marqueurs ont par la suite été obtenues pour chaque intervalle. Par la suite, les coordonnées ont été moyennées à travers le groupe pour chaque intervalle. Dans le modèle cinématique choisi (Fig. 4) une diminution de la valeur de l'angle de la hanche, du genou et de la cheville est décrite comme une flexion. Au niveau de l'articulation du MTP, une diminution de la valeur de l'angle correspond à une flexion plantaire et une augmentation à une extension (Fig. 1).

La position du marqueur 6 par rapport à la hanche au contact et au soulèvement a été mesurée avant et après lésion corticale. Les résultats après la lésion ont été exprimés en pourcentage des valeurs pré-lésion.

Le couplage entre les membres est exprimé en valeurs de phase (entre 0 et 1) du cycle locomoteur de la patte postérieure gauche. Le couplage homolatéral représente la coordination du membre antérieur par rapport au membre postérieur du même côté du corps, tandis que le couplage homologue représente la coordination entre les deux membres antérieurs ou entre les deux membres postérieurs. La valeur de phase représente le moment où le contact au sol d'un membre se produit par rapport à la durée totale du cycle du membre de référence (dans notre étude, le membre postérieur gauche). Par exemple, un couplage de 0,5 signifie que le contact au sol de ce membre se produit à 50% du cycle de marche de la patte postérieure gauche. Les événements (contact et soulèvement) des quatre membres ont été identifiés par une visualisation image-par-image.

Les allures de marche (*gait pattern* ou *footfall pattern*) sont définies par les périodes pendant lesquelles différentes pattes sont en contact avec le tapis roulant. La coordination bipède (2 pattes en contact) a été divisée en en coordination homolatérale, lorsque les deux membres d'un même côté du corps sont simultanément en phase d'appui, et coordination diagonale, lorsqu'un membre postérieur et le membre antérieur du côté opposé sont en phase d'appui. La coordination tripède (3 pattes en contact) est divisée en antérieure ou postérieure selon que le 4e membre, celui en phase de balancement, est respectivement une patte postérieure ou une antérieure. Le temps passé dans une configuration particulière a été exprimé en pourcentage du cycle locomoteur complet.

La vitesse verticale initiale du soulèvement a été calculée en fonction de la progression des coordonnées y du marqueur du pied (marqueur 6) sur les 10 premières millisecondes du mouvement. Ceci nous permet d'obtenir un vecteur pour l'élévation initiale du pied.

La variabilité intra-individuelle a été calculée à l'aide du coefficient de variation. Ce coefficient représente pour un animal donné le quotient de l'écart-type d'un paramètre, par rapport à la moyenne du même paramètre pour cet animal.

$$CV = \left(\frac{\text{écart type standard pour le paramètre}}{\text{moyenne pour le paramètre}} \right) * 100$$

7. Échelle de notation des erreurs sur le LTM

L'évaluation qualitative du placement des pattes postérieures sur les barreaux a été réalisée selon notre propre système de notation. Seules les séquences contenant au total un minimum de 67 contacts de pied (34 contacts pour la patte postérieure gauche et 33 contacts pour la droite) à 20 m / min ont été sélectionnées pour l'analyse. Ces séquences pouvaient, contrairement à celles utilisées pour l'analyse cinématique, inclure des enjambements variables de barreaux.

La qualité du contact du pied a été évaluée pour chaque cycle et pour chaque membre postérieur par une visualisation image-par-image. La quantité de chaque type de contact pour une patte postérieure a ensuite été exprimée en pourcentage du nombre total de contacts pour ce même pied. L'analyse statistique a été effectuée sur les « bons » contacts. L'ensemble des contacts anormaux, quel que soit le sous-type, a été qualifié de « contacts inadéquats » dans les résultats.

Le score du contact a été divisé en quatre catégories (A à D). La qualité du contact du pied a été évaluée sur la première image où le pied touche le barreau (Fig. 5 et tableau I).

Type			Critères			
			Marqueur 6	5 ^e doigt	Contact	Autre
Bon contact	A		Devant une ligne verticale imaginaire traversant le milieu du barreau	Enroulé autour de l'arrière du barreau	Surtout sur les phalanges médiales ou proximales	
Contact inadéquat	B (placement distal)		Proche de, ou sur, la ligne verticale du milieu du barreau, sans toutefois la traverser	Pas en contact avec le barreau	Surtout sur les phalanges distales	
	C (placement proximal)			Clairement visible devant le barreau Orteils ne touchent pas le barreau	Seulement via les coussinets	Marqueur 5 très proche du barreau ou même sur le barreau
	D (échec complet de contact)	Distal	Derrière la ligne verticale qui traverse le barreau	Totalement isolé des barreaux (en arrière)	Seulement via les phalanges distales	Un doigt en contact avec le barreau
		Proximal		Totalement isolé du barreau (en avant)	Seulement sur le talon	Marqueur 5 devant la ligne verticale du barreau
		Autre				Pied ne touche pas du tout un barreau et est placé entre deux barreaux

Tableau I. Évaluation de la qualité du placement du pied sur les barreaux. L'analyse statistique a été faite sur les placements adéquats.

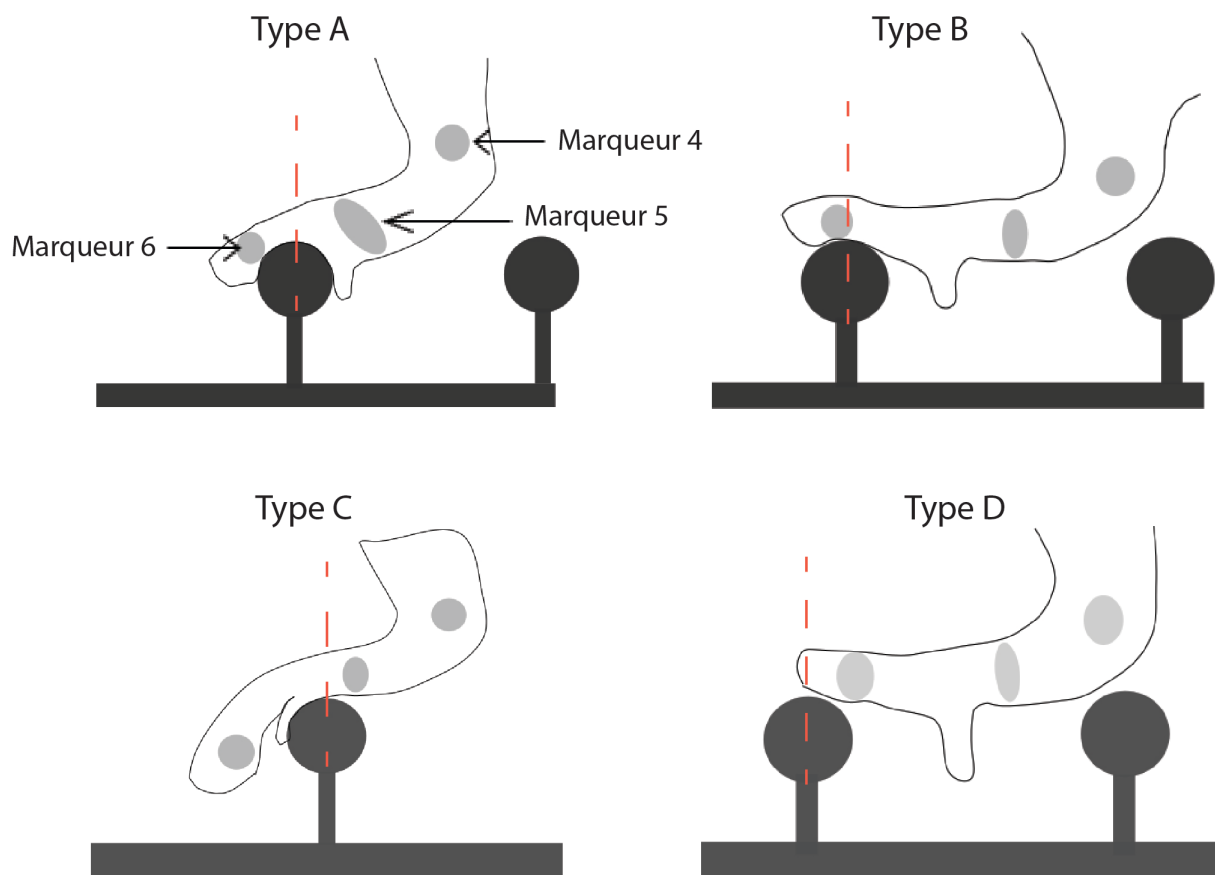


Figure 5. Schémas illustrant les différentes qualités de contact. Type A : bon contact; type B : contact inadéquat hypométrique; C : contact inadéquat hypermétrique; D : échec complet de contact.

8. Histologie

Au 35^e jour après la lésion, les rats furent euthanasiés en recevant une dose létale de pentobarbital sodique (120 mg / kg, par voie intrapéritonéale) puis perfusés de manière transcardiale avec une solution de saline (1% NaCl dans H₂O; 0.2% héparine) puis avec une solution de paraformaldéhyde à 4% dans une solution saline tamponnée au phosphate 0,1 M. Après extraction, les cerveaux ont été post-fixés pendant 2 heures supplémentaires dans la même solution. Pour assurer la cryo-protection des tissus, les cerveaux ont ensuite été placés dans une solution saline contenant un mélange de 20% saccharose et 2% de diméthylsulfoxyde (DMSO) pendant une nuit, puis dans une solution contenant 20% de saccharose pendant 48 heures. Les cerveaux ont été rapidement congelés à -55 ° C dans du méthylbutane et entreposés à -80 ° C. Des coupes coronales de 40 µm d'épaisseur (soit une épaisseur de 0,04 mm pour chaque coupe) ont été effectuées avec un cryostat

(Cryocut 1800, Reichert Jung, NY, USA) puis ont été colorées au Crésyl violet. La reconstruction numérique fut effectuée à l'aide d'un microscope à platine motorisée (Neurolucida, MicroBrightField, VT, États-Unis). Une coupe sur 12 (soit un intervalle de reconstruction de 12) a été reconstruite afin de déterminer l'emplacement et l'étendue des lésions (Mansoori et al. 2014; Touvykine et al. 2016). Le volume de la lésion a été calculé en soustrayant le volume du cortex lésionné à celui du cortex contralatéral pour les sections de cerveau présentant des tissus endommagés (Buchan, Xue & Slivka 1992; Roome et al. 2014). Le même processus fut également appliqué au corps calleux. Pour le cortex comme le corps calleux, la démarcation entre le tissu sain et celui lésé a été placée à la fin de la cicatrice gliale (qui est donc incluse comme tissu lésé).

Taille de la lésion

$$= \sum (\text{Aire du cortex contralésionnel sain} - \text{aire du cortex ipsilésionnel sain}) \times \text{épaisseur de la coupe en mm (0,04)} \times \text{intervalle de reconstruction (12)}$$

9. Analyses statistiques

Toutes les valeurs indiquées dans le texte et les figures sont des moyennes \pm écarts-types standards. Les analyses statistiques ont été effectuées avec Sigma Plot 12.5 (Systat Software Inc, ILL, USA). Les principaux paramètres cinématiques de locomotion de la patte postérieure gauche ont été comparés à l'aide d'une ANOVA à mesure répétée unidirectionnelle, le facteur « tapis » ou le facteur « temps » étant le facteur indépendant, suivi de comparaisons multiples deux à deux en utilisant le test post-hoc de Holm-Sidak. Lorsque la variance était inégale, l'équivalent non paramétrique, c'est-à-dire l'ANOVA de Kruskal-Wallis associée au test post-hoc de Tukey, a été utilisé (indiqué dans le texte par la valeur q). Les différences ont été considérées comme significatives à $p < 0,05$.

Pour analyser la coordination inter-membres, exprimées en valeur de phase (correspondant donc à des données circulaires exprimées en degrés), le test F multi-échantillon Watson-Williams a été utilisé (Oriana software, Kovach computing services, Pentraeth, UK).

Dans toutes les figures, une différence statistiquement significative ($p < 0,05$) entre différentes conditions (entre les deux tapis pour l'état intact, ou bien pour les délais post lésion par rapport à l'état intact sur un seul tapis) est indiquée par un astérisque.

Chapitre 3 : Résultats

Les résultats sont présentés en trois sections. La première se concentre sur la quantification et la comparaison de la cinématique à 20 m/min sur le FTM et le LTM chez des rats intacts. Par la suite, nous avons étudié les déficits cinématiques induits par une lésion corticale unilatérale lorsque les animaux sont placés sur le LTM. Nous avons également investigué comment ces résultats diffèrent des conséquences de la même lésion sur le FTM. Finalement, nous avons évalué la qualité du contact du pied sur le LTM avant et après lésion corticale grâce à l'échelle de notation décrite dans la méthodologie.

1. Comparaison de la cinématique sur le FTM et le LTM chez des rats intacts

1.1. Caractéristiques générales du cycle de marche

La longueur moyenne du cycle de marche sur le LTM pour les 11 rats n'était pas statistiquement différente de celle du FTM (fig. 6-A, $p = 0,889$). Ce résultat était attendu puisque l'espacement des barreaux a été basé sur la longueur moyenne d'un pas sur le FTM. Également, la relation temporelle des sous-phases du cycle locomoteur était comparable entre les deux tapis. La phase d'appui constituait dans les deux cas 70% du cycle complet (fig. 6-B, $p = 0,160$), pour une contribution de 30% de la phase de balancement (fig. 6-B, $p = 0,156$). Étant donné que les deux tâches partagent les mêmes caractéristiques spatiotemporelles, les changements des paramètres cinématiques peuvent être directement attribués aux différentes exigences des deux tapis et non à des adaptations causées par une modification de la structure intrinsèque du cycle locomoteur.

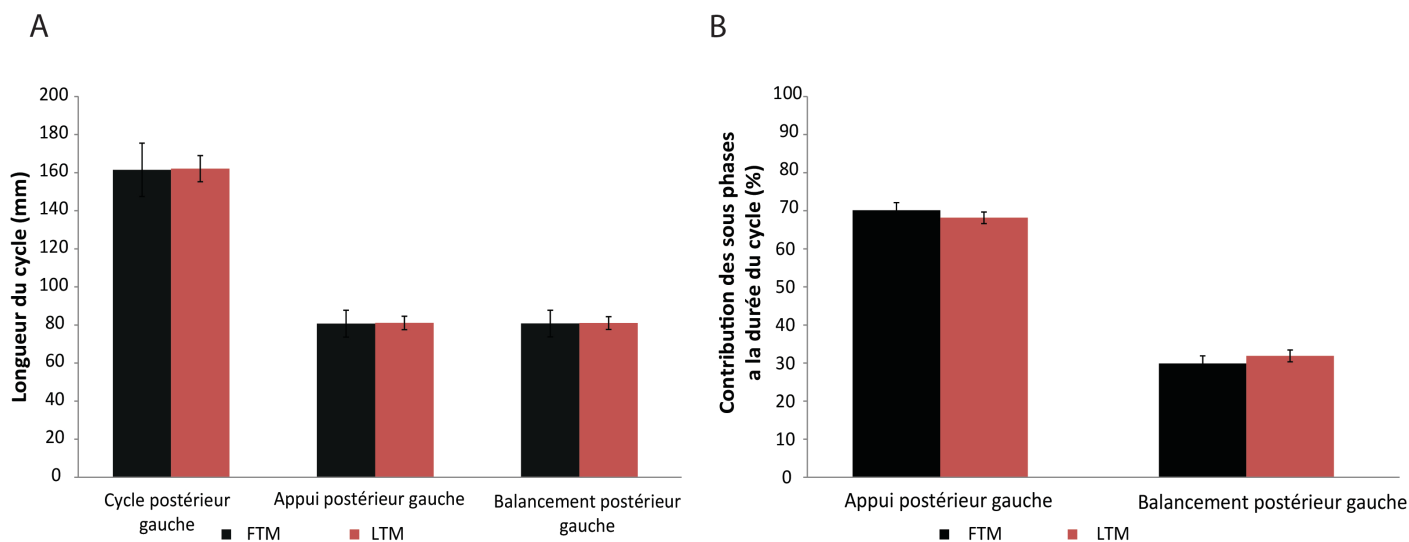


Figure 6. A. Longueurs (mm) du cycle locomoteur, de la phase de balancement et de la phase d'appui pour le membre postérieur gauche, sur le FTM (noir) et le LTM (rouge). **B.** Contributions relatives des phases d'appui et de balancement à la durée totale du cycle locomoteur sur le FTM (noir) et le LTM (rouge). La durée de chaque sous-phase a été rapportée à la durée de l'ensemble du cycle de marche pour chaque rat. Les deux panneaux présentent les données moyennes pour 11 rats, avec les écarts types standards. Pour chaque animal, les valeurs sont obtenues sur 15 ± 5 cycles de marche consécutifs. Les caractéristiques spatiotemporelles pour le membre postérieur gauche sont préservées entre les deux tapis.

1.2. Caractéristiques spatiales du cycle locomoteur

Nous avons également évalué les caractéristiques spatiales du cycle de marche sur le LTM en recherchant où se survenaient les contacts et les soulèvements du membre postérieur gauche par rapport à la hanche. Comme l'illustrent la figure 7-A, le soulèvement du pied s'est produit en moyenne 7,7 mm plus en avant de la hanche sur le LTM par rapport au FTM ($p < 0,001$). De plus, le contact était établi 8,1 mm plus loin de la hanche (c'est-à-dire plus en avant) sur le LTM ($p < 0,001$). Par conséquent, pour une longueur de pas identique (voir précédemment fig. 6-B), l'ensemble du pas a subi un décalage en avant par rapport à la hanche sur le LTM. Ceci a été observé pour l'ensemble des 11 rats.

De plus, l'écart-type standard (qui représente la dispersion des données au sein du groupe expérimental) pour la position du soulèvement du pied sur le LTM a démontré une réduction de la variabilité interindividuelle ($q = 3,429$; fig. 7-C). Ceci indique que, dans l'ensemble, les animaux

soulevaient leur pied à une position très stéréotypée par rapport à la hanche lorsqu'ils marchaient sur les barreaux, ce qui n'est pas le cas lorsqu'ils marchaient sur une surface plane et libre de toute contrainte. La présence de barreaux constitue une contrainte sur la position où le soulèvement du pied peut se faire par rapport à la hanche sans engendrer une perte d'équilibre. Étonnamment, le même phénomène n'a pas été observé pour le contact du pied ($p = 0,095$; fig. 7-C).

Le coefficient de variation d'un paramètre relativise, pour un animal donné, l'écart type standard par rapport à la moyenne du même paramètre. Il s'agit ainsi d'une mesure de la variabilité intra-individu. Les coefficients obtenus pour chaque animal ont ensuite été moyennés pour l'ensemble du groupe. Une diminution du coefficient de variation moyen sur le LTM pour le positionnement du pied au contact a mis en évidence une variabilité intra-individuelle réduite (Fig. 7-D; $p = 0,065$). Ainsi, viser avec précision les barreaux semble nécessiter un positionnement du pied au contact très reproductible d'un pas à l'autre. Cette stratégie pourrait toutefois être individuelle et varier légèrement selon l'animal, expliquant que les écarts types standards (représentant la variabilité interindividuelle) pour le positionnement au contact ne soient pas significativement différents entre le FTM et le LTM.

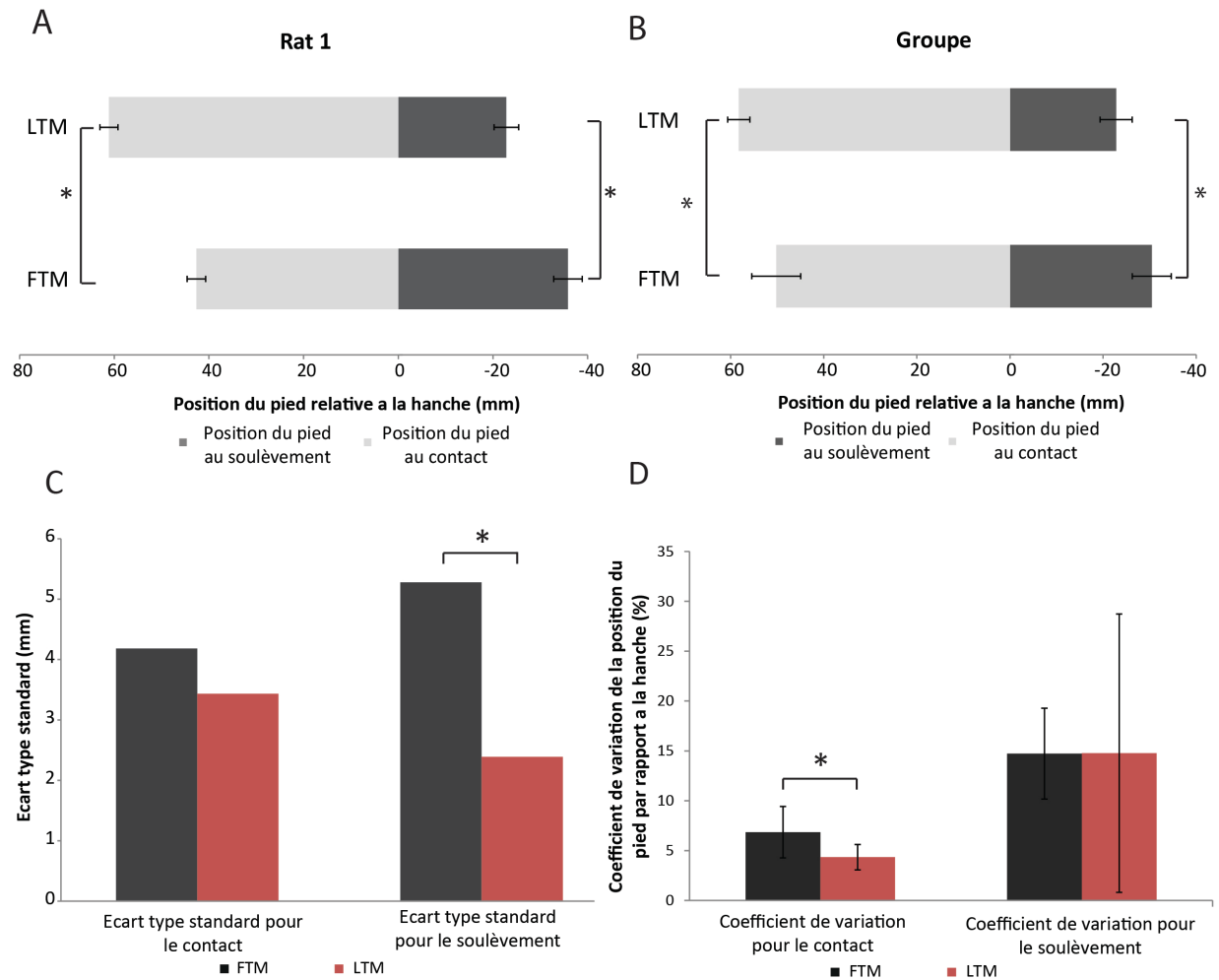


Figure 7. A-B. Position du pied (en mm) par rapport à une projection verticale du repère de la hanche (indiquée par 0 dans le graphique) pour le soulèvement (noir) et le contact (gris) sur le LTM (barre supérieure) et le FTM (barre inférieure). Le panneau A montre les données d'un seul rat représentatif, et le panneau B celle moyennes pour les 11 rats avec les écarts-types standard. Le pas est entièrement décalé vers l'avant sur le LTM. **C.** Écarts-types standard de la position du pied au contact et au soulèvement par rapport à la hanche, sur le FTM (noir) et le LTM (rouge). Les valeurs indiquées sont des moyennes des 11 rats. Ces écarts-types représentent la variabilité interindividuelle. Il y a moins de variabilité au sein du groupe dans la position de levée du pied sur le LTM. **D.** Coefficient de variation de la position du pied par rapport à la hanche au contact et au soulèvement sur le FTM (noir) et le LTM (rouge), exprimé en moyenne pour le groupe et avec les écarts-types standard. Ce coefficient a été calculé en divisant l'écart type de la position du pied par la moyenne du même paramètre chez chaque animal, et indique la variabilité intra-individuelle.

1.3. Excursions et vitesses angulaires

La figure 8 représente l'excursion angulaire et la reconstruction en 2D d'un cycle locomoteur moyen sur les deux tapis, pour des animaux intacts. Les excursions angulaires pour chaque articulation du membre postérieur gauche ont été superposées et synchronisées au contact du pied gauche (temps 0), afin de faciliter la comparaison visuelle. La transition entre deux cycles successifs a été marquée par une ligne noire verticale. Sur les figures en bâtons (Fig. 8-C), l'accent a été mis sur la configuration du membre au soulèvement (vert) et au contact (rouge), ainsi que pour la trajectoire du pied lors de la phase de balancement (bleu).

Les excursions angulaires de la hanche et du genou présentaient une forme très similaire pour les deux tapis (fig. 8-A).

La MTP et la cheville ont montré des changements importants de leurs excursions angulaires. Sur le LTM, la flexion de la cheville au cours d'E2 et E3 a été nettement augmentée (Fig. 8-B). E2 n'était caractérisé sur le FTM que par une légère flexion de $8,2^\circ$ par rapport à une flexion de $31,7^\circ$ sur le LTM. E3 a été initiée avec une cheville beaucoup plus fléchie sur le LTM que sur le FTM (respectivement $68,1^\circ$ et $91,2^\circ$). La cheville était également nettement plus fléchie sur le LTM au moment de l'initiation de la sous phase F (respectivement $100,9^\circ$ sur le FTM et $79,5^\circ$ sur le LTM). Si l'amplitude angulaire totale de la cheville reste inchangée ($p = 0,769$), les angles maximaux et minimaux de l'articulation ont toutefois été tous deux augmentés de manière similaire (voir Tableau II, $p = 0,002$ et $p = 0,003$). Alors que sur le FTM la valeur maximale de l'angle de la cheville est apparue à la transition entre E3 et F, cette valeur maximum a été décalée sur le LTM à la transition entre E1 et E2 ($p < 0,001$). Le timing de la valeur d'angle minimal a été préservé entre les tâches ($p = 0,134$).

Au cours des sous-phases E2 et E3, l'articulation du MTP a subi une dorsiflexion progressive sur le FTM, tandis que sur le LTM une première période de flexion plantaire ($7,7^\circ$) a été observée immédiatement après le contact du pied sur le barreau. Cette flexion a été suivie par une dorsiflexion progressive, tout comme sur le FTM, mais dont l'amplitude a cependant été nettement réduite sur le LTM ($24,0^\circ$) par rapport au FTM ($44,7^\circ$). Cela était probablement dû au fait que les rats ont enroulé leurs orteils autour des barreaux plutôt que de les laisser à plat comme sur la courroie du tapis plat. La survenue des valeurs maximales et minimales de l'angle a été maintenue entre les deux tapis (respectivement $p = 0,053$ et $p = 0,079$), avec le maximum atteint lors de la transition E3-F et le minimum lors de la transition F-E1. La MTP a par conséquent montré une réduction de son amplitude

totale ($p < 0,001$), provenant d'une réduction asymétrique du maximum et minimum angulaire (tableau II, $p < 0,001$ et $p = 0,008$).

La combinaison de ces changements articulaires a entraîné une flexion accrue du membre postérieur gauche (réduction de 5,0 mm de la longueur totale du membre entre les marqueurs 2 et 6 en phase d'appui, et de 5,8 mm pour la phase d'appui et la sous-phase F) en appui et en balancement (fig. 8-D; respectivement $p = 0,04$; $p = 0,01$).

	Minimum		Maximum	
	FTM	LTM	FTM	LTM
Hanche	$57,9^{\circ} \pm 5,9$	$53,6^{\circ} \pm 8,8$	$103,4^{\circ} \pm 5,9$	$107,5^{\circ} \pm 9,4$
Genou	$47,2^{\circ} \pm 7,2$	$43,0^{\circ} \pm 5,6$	$97,8^{\circ} \pm 10,7$	$105,1^{\circ} \pm 9,5$
Cheville	$63,3^{\circ} \pm 7,2$	$51,2^{\circ} \pm 7,2 *$	$110,0^{\circ} \pm 9,5$	$123,1^{\circ} \pm 9,3 *$
MTP	$170,2^{\circ} \pm 6,0$	$161,1^{\circ} \pm 9,1 *$	$253,0^{\circ} \pm 8,7$	$216,2^{\circ} \pm 15,4 *$

Tableau II. Minimums et maximums en degrés des excursions angulaires des articulations du membre postérieur gauche. Les valeurs présentées sont la moyenne pour les 11 rats, avec les écarts types standards.

Angle (degrés)

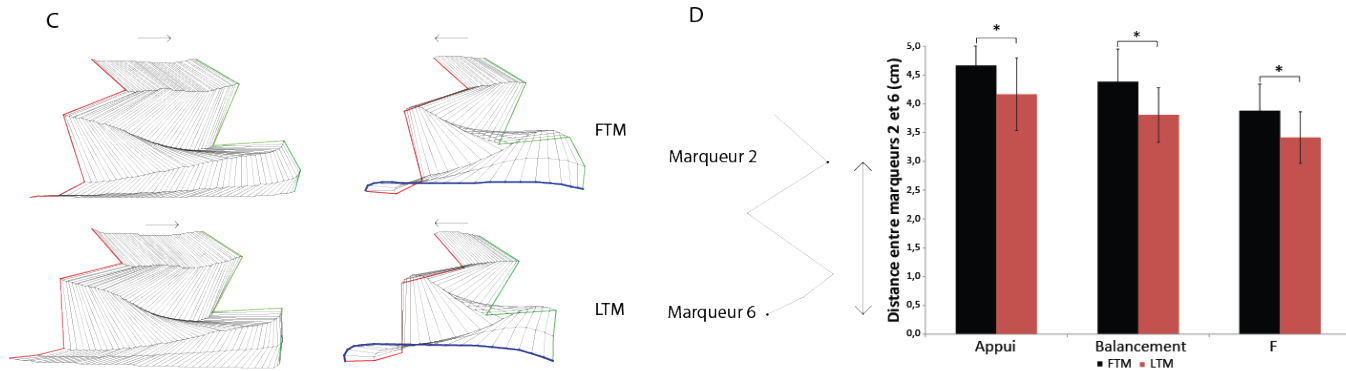
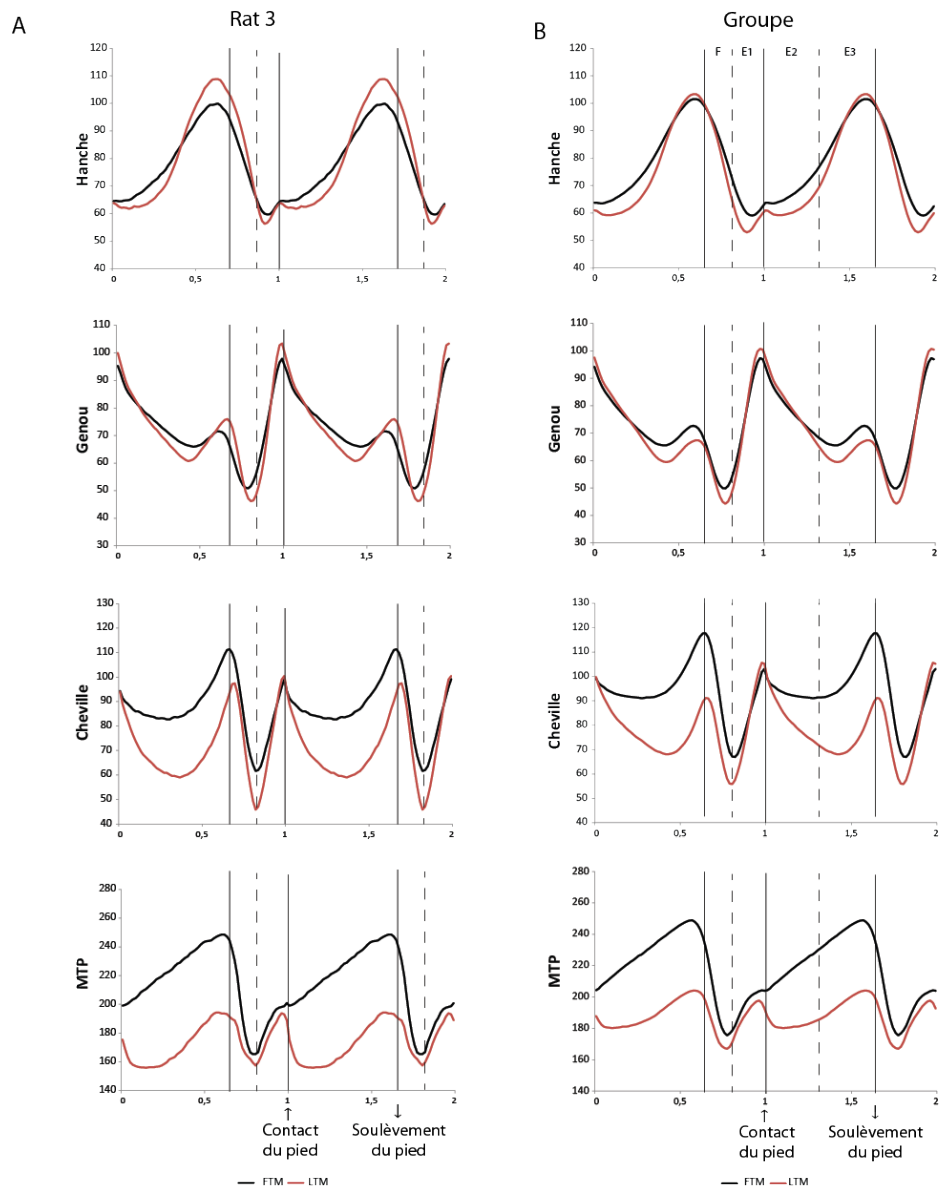


Figure 8. A-B. Excursions angulaires moyennes des articulations de la hanche, du genou, de la cheville et du MTP du membre postérieur gauche sur le FTM (noir) et sur le LTM (rouge). Les cycles locomoteurs sont synchronisés sur le contact du pied gauche et deux cycles successifs sont présentés. La ligne noire représente la transition entre les deux cycles. L'axe des X représente la durée du cycle. Le panneau de gauche montre les données moyennes pour un rat et le panneau de droite pour le groupe. **C.** Figures en bâtons de la phase d'appui et de balancement montrant le cycle locomoteur moyen du membre postérieur gauche sur le FTM (en haut) et le LTM (en bas). La direction du mouvement est indiquée par des flèches. Les lignes rouges et vertes représentent respectivement le membre au moment du contact et au soulèvement. La trajectoire du pied en phase de balancement est mise en évidence par la ligne bleue. La figure en bâtons a été reconstruite à partir des coordonnées (x; y) de chaque marqueur articulaire, moyenné sur l'ensemble du groupe. **D.** Distance entre les repères de hanche (marqueur 2) et du pied (marqueur 6) du membre postérieur gauche en phase d'appui, de balancement et en sous-phase F sur le FTM (noir) et le LTM (rouge). Les données présentées sont la moyenne de 11 rats, avec des écarts types. Le membre postérieur gauche est plus en flexion sur le LTM tout au long du cycle.

Les figures en bâtons (fig. 8-C) confirment la flexion accentuée de la cheville au cours d'E2 et E3, ainsi que la réduction de la dorsiflexion du MTP tout au long de la phase d'appui sur le LTM. Par ailleurs, les figures en bâtons mettent en évidence une flexion accrue de la cheville et du MTP à l'initiation du soulèvement qui se fait plus proche de la hanche sur le LTM que sur le FTM. Par ailleurs, les changements articulaires se sont traduits par des modifications de la trajectoire du pied en phase de balancement (ligne bleue, fig. 8-C). L'amplitude verticale de la trajectoire du pied était nettement augmentée pendant toute la durée du balancement sur le LTM ($p < 0,001$). Ceci est probablement une conséquence de l'augmentation de l'amplitude verticale de la sous-phase F (Fig. 9-A; $p < 0,001$). De plus, la hauteur maximale du pied était atteinte plus tard, à 8,7% de la phase de balancement sur le FTM et à 17,1% sur le LTM (Fig. 9-B, $p < 0,001$). La pente plus verticale de la trajectoire du pied (Fig. 9-C, $p < 0,001$) est visible sur les figures en bâtons. En effet, la sous-phase F était également caractérisée par des vitesses angulaires plus élevées pour le genou et la hanche sur le LTM (fig. 9-D; $p < 0,001$), mais pas pour la MTP ou la cheville. Il est à noter que la phase de balancement s'est terminée pour les deux tapis avec une forme de «crochet» juste avant le contact (Escalona et al. 2017), correspondant à une légère dorsiflexion du pied juste avant le contact.

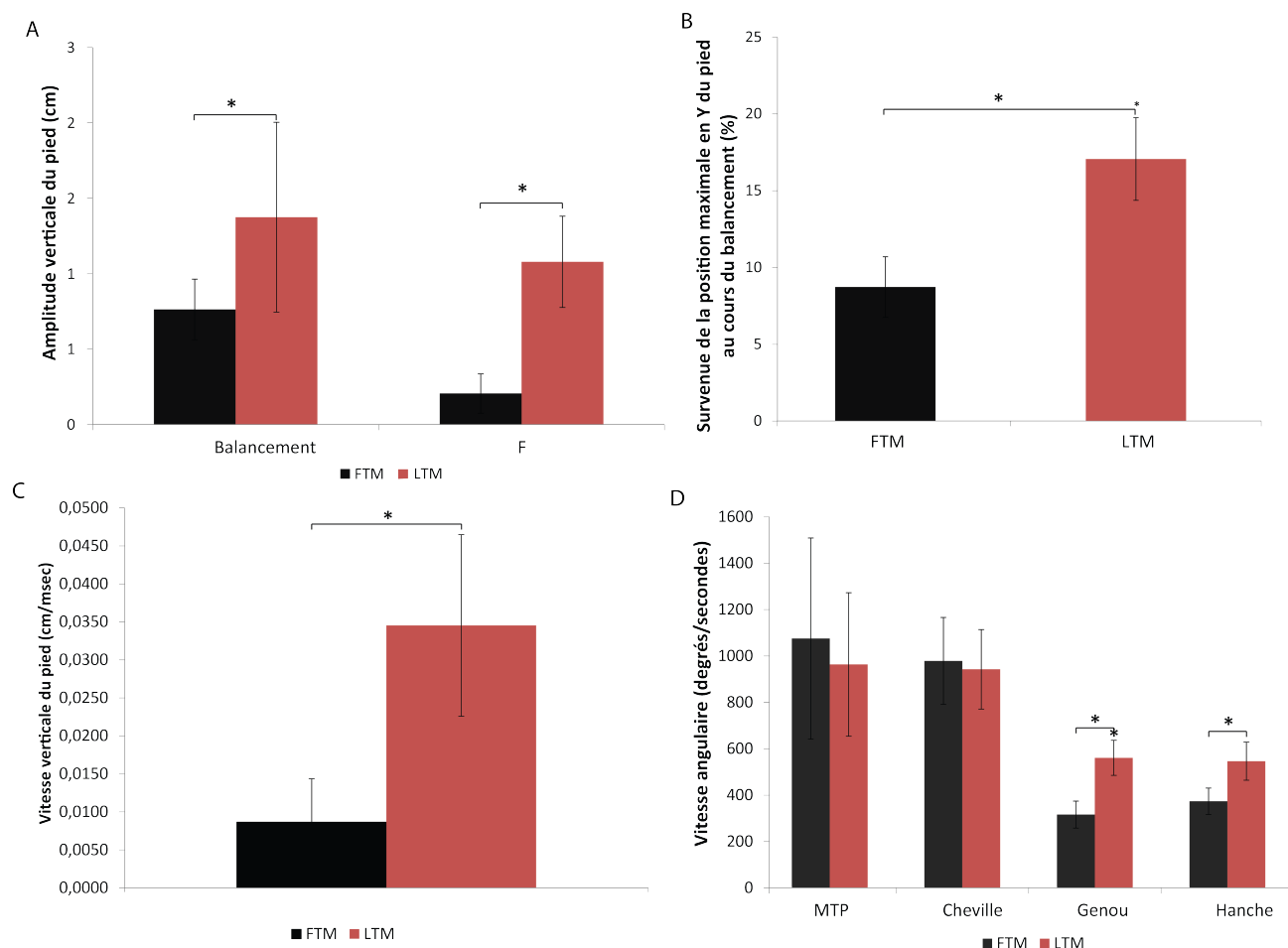


Figure 9. A. Amplitude verticale du pied pendant la phase de balancement et la sous phase F du balancement. B. Timing de la position maximale du pied exprimé en pourcentage de la durée totale du balancement. C. Vitesse verticale initiale du pied dans les 10 premières millisecondes de la phase de balancement sur le FTM (noir) et le LTM (rouge). La vitesse a été calculée en fonction de la progression des coordonnées y du marqueur de pied sur les 10 premières millisecondes du mouvement. D. Vitesse angulaire moyenne pendant la sous-phase F du balancement de la hanche, le genou, la cheville et la MTP sur le FTM (noir) et le LTM (rouge). Pour toutes les figures, les données présentées sont la moyenne de 11 rats, avec des écarts types standards.

1.4. Coordination intra-membre

La coordination interarticulaire dans même membre peut être représentée visuellement à l'aide de cyclogrammes (Fig. 10), dans lesquels les valeurs angulaires d'une articulation sont représentées par rapport aux valeurs angulaires de l'autre. Chaque point représente la valeur des deux articulations à un moment donné dans un cycle de marche. Dans ce type de cyclogrammes, une diagonale indique une coordination angulaire de flexion ou d'extension en phase alors qu'une forme

arrondie indique une coordination angulaire de flexion ou d'extension hors phase (Fig. 10, Rats 5 et 6, cheville et genou sur LTM et FTM). Une ligne horizontale ou verticale indique que l'une des articulations change alors que l'autre ne change pas. Quatre coordinations articulaires sont présentées ici pour deux rats: genou-hanche (haut); genou-cheville (2^e du haut); cheville-MTP (3^e du haut); genou-MTP (dernier). La coordination articulaire était nettement plus variable sur le LTM, surtout pour les articulations distales.

Les cyclogrammes genou/hanche avaient une forme générale semblable sur les deux tapis, indiquant l'absence de modification de la coordination des articulations proximales.

A l'inverse, la forme du cyclogramme cheville/genou a été fortement modifiée entre les deux tapis avec une co-variation accrue (apparition de lignes diagonales) des articulations pendant E2 et F sur le LTM, issue majoritairement des changements d'excursions angulaires de la cheville pendant ces phases. La transformation d'une ligne horizontale en une ligne diagonale durant E2 sur le LTM faisait suite à l'accroissement de l'amplitude angulaire de la cheville au cours de la sous-phase (augmentation du « yield »), avec la cheville atteignant une flexion plus marquée à la fin d'E2. Similairement, la portion verticale de la courbe représentant la sous-phase F devenait une diagonale sur le LTM. Ceci faisait suite à une réduction de l'amplitude articulaire de la cheville au cours de F sur le LTM, F étant initiée avec une flexion accrue de la cheville sur le LTM. Finalement, l'initiation d'E1 avec une cheville plus fléchie sur le LTM induisait une augmentation de l'amplitude articulaire au cours de la sous phase et s'illustrait par une transformation de la courbe avec une forme plus allongée.

Le cyclogramme MTP/cheville a également montré des changements importants entre le FTM et le LTM. L'observation majeure pour les expliquer était la nette réduction de l'amplitude du MTP (fig. 8-B, tableau II) visible par la diminution de l'amplitude verticale du graphique. Ceci représentait la perte de l'hyper-extension du MTP au cours de la phase d'appui en présence des barreaux. Egalement, au cours d'E2, le « yield » augmenté de la cheville sur le LTM s'accompagnait d'une amplitude articulaire accrue aboutissant à une cheville en hyper-flexion à la fin de la sous phase. Ceci s'est accompagné d'une transformation de la courbe d'E2 qui présentait désormais deux portions, l'une horizontale représentant les changements articulaires de la cheville puis celle déjà présente sur le FTM indiquant les changements du MTP. Dernièrement, comme dans le couplage

articulaire précédant une élévation de la courbe d'E1 était visible et illustre l'amplitude articulaire accrue de la cheville au cours de cette phase.

Enfin, nous nous concentrons sur le graphique MTP/genou, où les changements de courbe sont majoritairement ici aussi attribuables aux changements du MTP. Similairement au graphique précédent, la perte de l'hyper-extension du MTP (valeur maximale de l'angle) pendant la phase d'appui s'accompagnait d'une nette réduction de l'étendue verticale du graphique. Plus particulièrement, elle induisait une modification de la courbe de la sous-phase E2 qui passait d'une diagonale à un aspect plus horizontal. Ce changement indiquait une dissociation des deux articulations au cours de cette sous phase, où le genou était beaucoup plus modifié que la MTP.

Globalement, cette figure montre que la coordination articulaire intra-membre est très différente entre les deux tapis, avec une variabilité très accrue du couplage relatif au MTP sur le LTM. Le genou et la cheville sont plus interdépendants l'un avec l'autre sur le LTM. À l'inverse, la MTP se dissocie du genou et de la cheville au cours d'E2 sur le LTM. De plus les changements, même si majeurs durant E2, concernent le cycle locomoteur en entier.

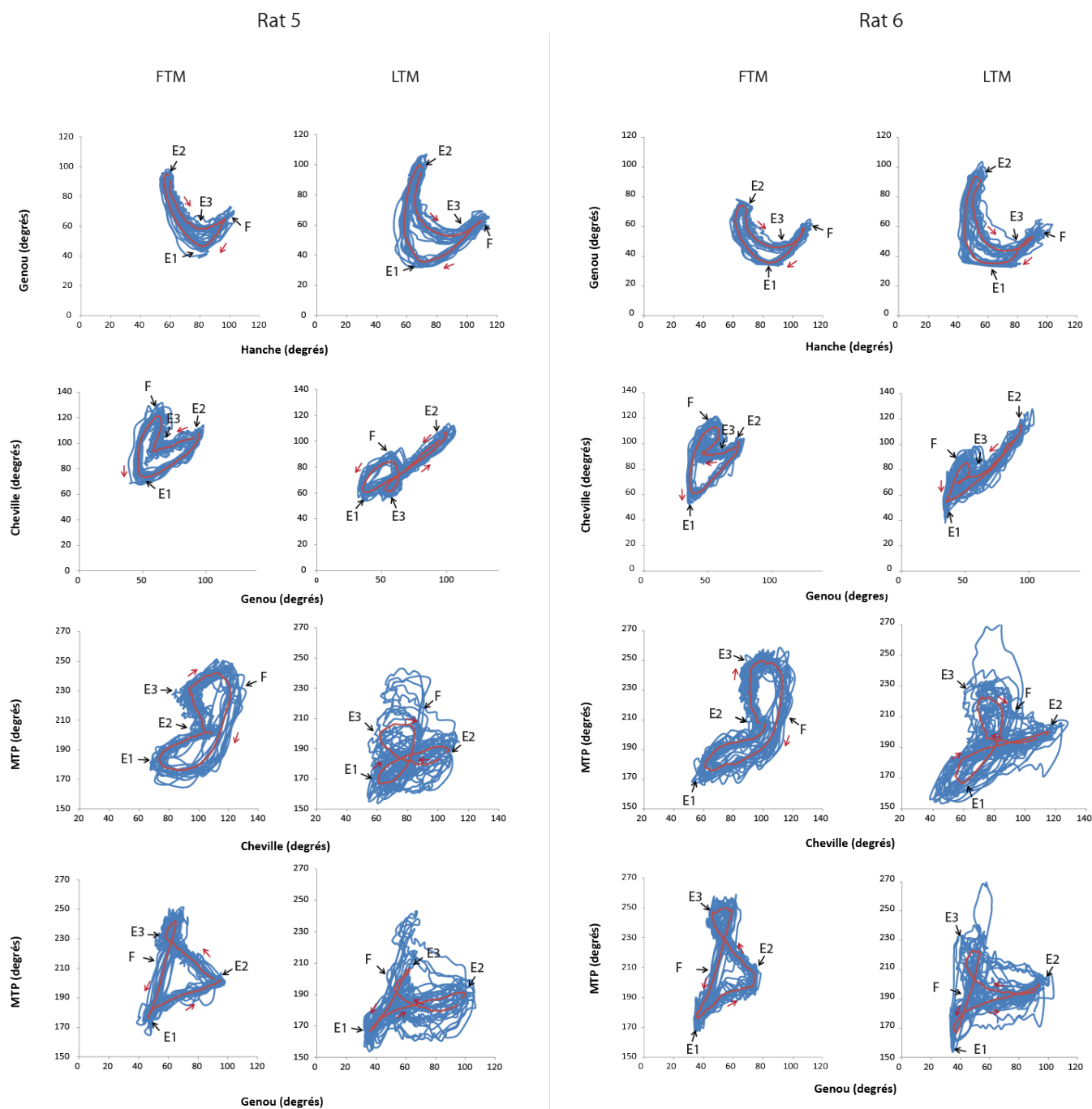


Figure 10. Coordination articular intra-membre de la patte postérieure gauche chez deux animaux sur le FTM (panneau de gauche) et le LTM (panneau de droite). Les lignes bleues représentent la relation entre deux angles pour chaque cycle de pas effectué par l'animal. La ligne rouge montre les variations angulaires moyennes (c.-à-d. Cycle locomoteur moyen). Le début des sous phases du cycle locomoteur est indiqué. Les flèches rouges représentent le sens de progression du cycle locomoteur.

1.5. Couplage entre les membres

Le couplage entre les membres pour les deux tapis est illustré par des diagrammes de démarche (fig. 11-A et B). Chaque rectangle coloré (droit ou incurvé) illustre la phase d'appui pour un membre donné. La séquence classique membre postérieur gauche - antérieur gauche - postérieur droit - antérieur droit était conservée sur le LTM. Le couplage strict à 0,5 entre les membres postérieurs homologues ou les membres antérieurs homologues a également été maintenu sur les deux tapis. Les deux soulèvements des membres postérieurs ont été décalés et survenaient légèrement plus tôt dans le cycle locomoteur du membre postérieur gauche (postérieur gauche: $p = 0,007$; postérieur droit = $0,029$). La coordination entre les membres antérieurs et postérieurs a également été modifiée de façon marquée sur le LTM. Les contacts et les soulèvements des deux membres antérieurs sont apparus plus tôt dans le cycle locomoteur du membre postérieur gauche (contact de la patte gauche $p = 0,01$, élévation $p < 0,001$; contact de la patte droite = $0,004$, élévation $p < 0,001$).

Ces changements majeurs dans la coordination des membres ont nécessairement entraîné des changements dans le nombre de pattes simultanément en contact sur les tapis (Fig. 11-C et D). Pour les deux tapis, la configuration principale restait celle en tripède. Le support quadrupède a été réduit de 11,2% du cycle de marche à une quasi-inexistence (0,4%) sur le LTM ($p < 0,001$). Cela s'est accompagné d'une augmentation du support en bipède latéral de 0,3% à 4,4% du cycle ($p < 0,001$) et surtout de celui en tripède postérieur (31,1% sur le FTM à 39,5% sur le LTM; $p = 0,002$). Ainsi, sur le LTM plus de temps a été consacré à une configuration à trois pattes par rapport au FTM (67,3% sur le LTM contre 54,5% sur le FTM, $q = 2,227$).

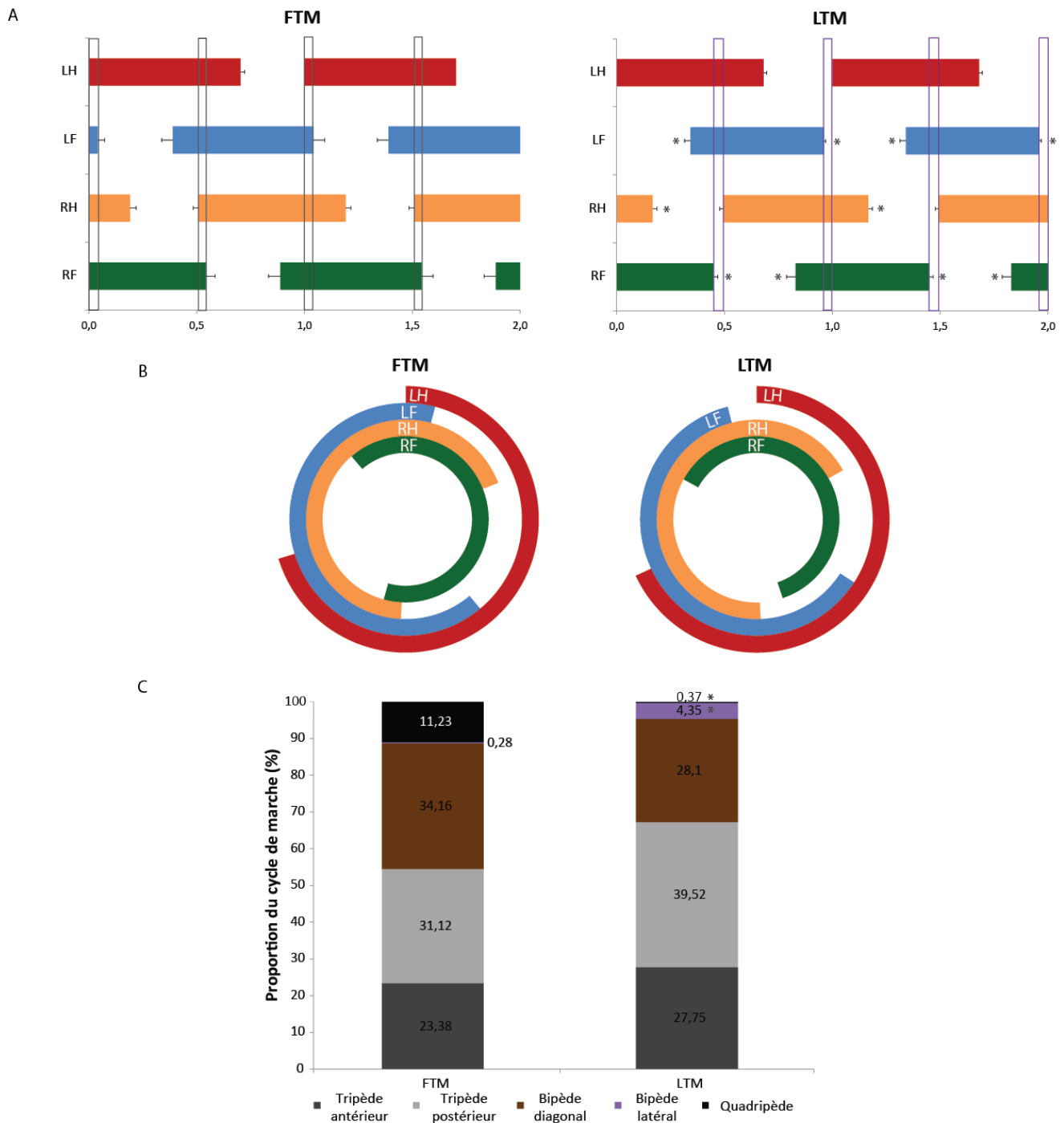


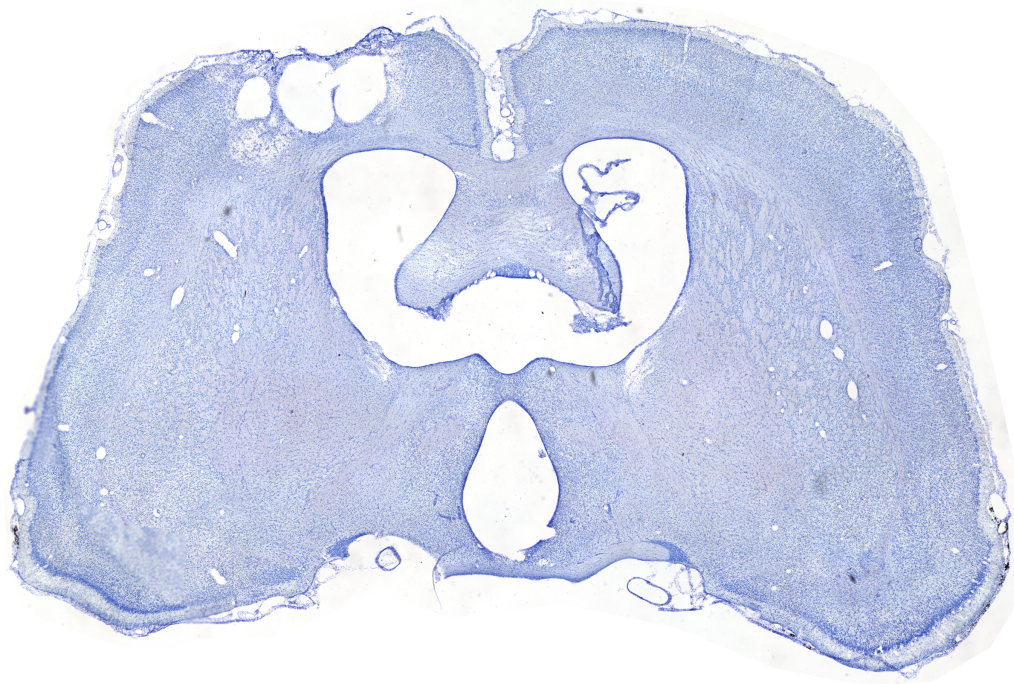
Figure 11. A. Diagramme de démarche illustrant les phases d'appui et de balancement de chaque membre (rouge, LH: postérieur gauche; orange, RH: postérieur droit; bleu, LF: antérieur gauche; vert, RF: antérieur droit). La barre horizontale représente la durée de la phase d'appui alors que l'espace vide représente la phase de balancement. Les évènements sont synchronisés sur le contact du pied gauche (temps 0) et deux cycles successifs sont affichés. Les boîtes verticales illustrent les périodes avec 2 pieds (violet) ou avec 4 pieds (noir) en contact avec le tapis roulant. **B.** Représentation

circulaire moyenne du couplage temporel, synchronisée sur le contact du pied gauche (temps 0-1). La séquence d'évènements se lit dans le sens des aiguilles d'une montre. Chaque barre représente la phase d'appui d'un membre, et l'espace situé entre les deux représente la phase de balancement. **C.** Illustration de la contribution des différents sous-types de configurations d'appuis à l'ensemble du cycle de marche. Pour chaque figure, les données présentées sont les moyennes pour 11 rats avec les écarts types standards.

2. Lésions corticales

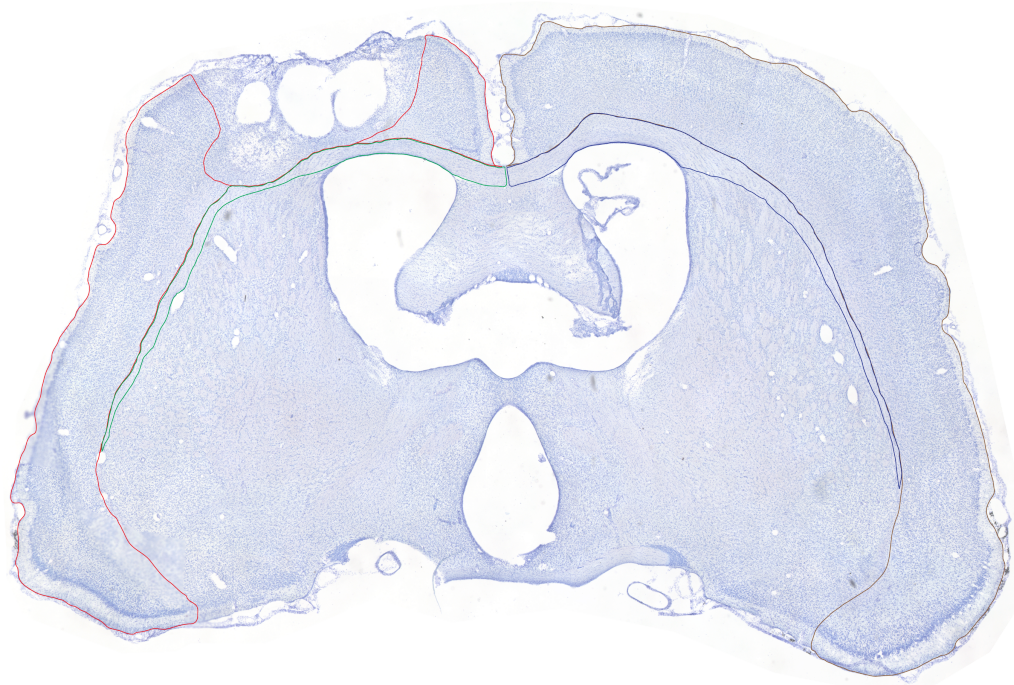
Afin de vérifier l'étendue des lésions corticales, nous avons reconstruit au microscope des sections coronales colorées au crésyl violet (Fig. 12). Les volumes de lésions corticales étaient compris entre 7,85 mm³ et 28,41 mm³, avec une moyenne de 16,65 ± 8,9 mm³. Pour tous les rats, une légère atteinte du corps calleux était observable d'un volume moyen de 1,10 mm³ ± 1,3 mm³. Un seul rat présentait une atteinte considérable du corps calleux d'un volume de 3,81 mm³. Par ailleurs, aucune atteinte sous corticale n'était visible chez les animaux.

A



1 mm

B



— Contour cortex ipsilésionel — Contour cortex contralésionel
 — Contour corps calleux ipsilésionel — Contour corps calleux contralésionel

Figure 12. A. Photographie d'une coupe cérébrale transverse colorée au crésyl violet illustrant la lésion ischémique. B. Représentation des contours utilisés pour calculer le volume de lésion du cortex et du corps calleux. La cicatrice gliale est exclue du tissu sain. Rouge : contour du cortex ipsilésionel ;

vert : contour du corps calleux ipsilésionnel ; brun : contour du cortex contralésionnel ; bleu : contour du corps calleux contralésionnel (**B**). La photographie représente l'étendue de la lésion à 4 semaines suite à l'injection d'endothéline-1. Échelle : 1 mm.

3. Déficits locomoteurs cinématiques sur le FTM après lésion corticale

Nous avons dans un premier temps étudié la cinématique sur le tapis roulant conventionnel. Sur les 11 rates incluses dans l'étude initiale, 8 ont survécu à l'induction de lésion. Sur ces 8, une rate due être exclue puisqu'elle ne produisait pas de séquences propres à l'analyse cinématique, et ce à aucun délai post-opératoire.

3.1. Caractéristiques du cycle de marche

Les durées des cycles locomoteurs, de la phase de balancement, et de la phase d'appui n'étaient pas significativement modifiées après la lésion corticale (respectivement $p = 0,374$, $p = 0,176$ et $p = 0,797$, Fig. 13-A). Similairement, la contribution des sous-phases à la durée totale du cycle n'a pas été significativement modifiée ($p = 0,200$, Fig. 13-B). Finalement, la longueur du cycle de marche n'était pas non plus significativement altérée par la lésion ($p = 0,950$, Fig. 13-C). Ainsi, la position du pied au contact et à l'élévation n'a pas été affectée par la lésion (respectivement $p = 0,063$ et $p = 0,082$, Fig. 13-D et E). Cependant, bien qu'il n'y ait pas d'effet significatif, il faut noter que le pas montrait une tendance à être décalé vers l'arrière au 3^e jour suivant la lésion. De plus ce décalage de la position de soulèvement du membre postérieur gauche au 3^e jour semblait perdurer aux 7^e et 14^e jours. Enfin, les résultats du groupe étaient très homogènes avec des écarts types standards faibles pour les différents paramètres (longueur : entre 2,8 et 6,2 mm de variabilité ; durée : entre 14 et 32 ms de variabilité; position du pied au contact : 0,9 à 1,5 mm ; position du pied au soulèvement 1,2 à 1,4 mm).

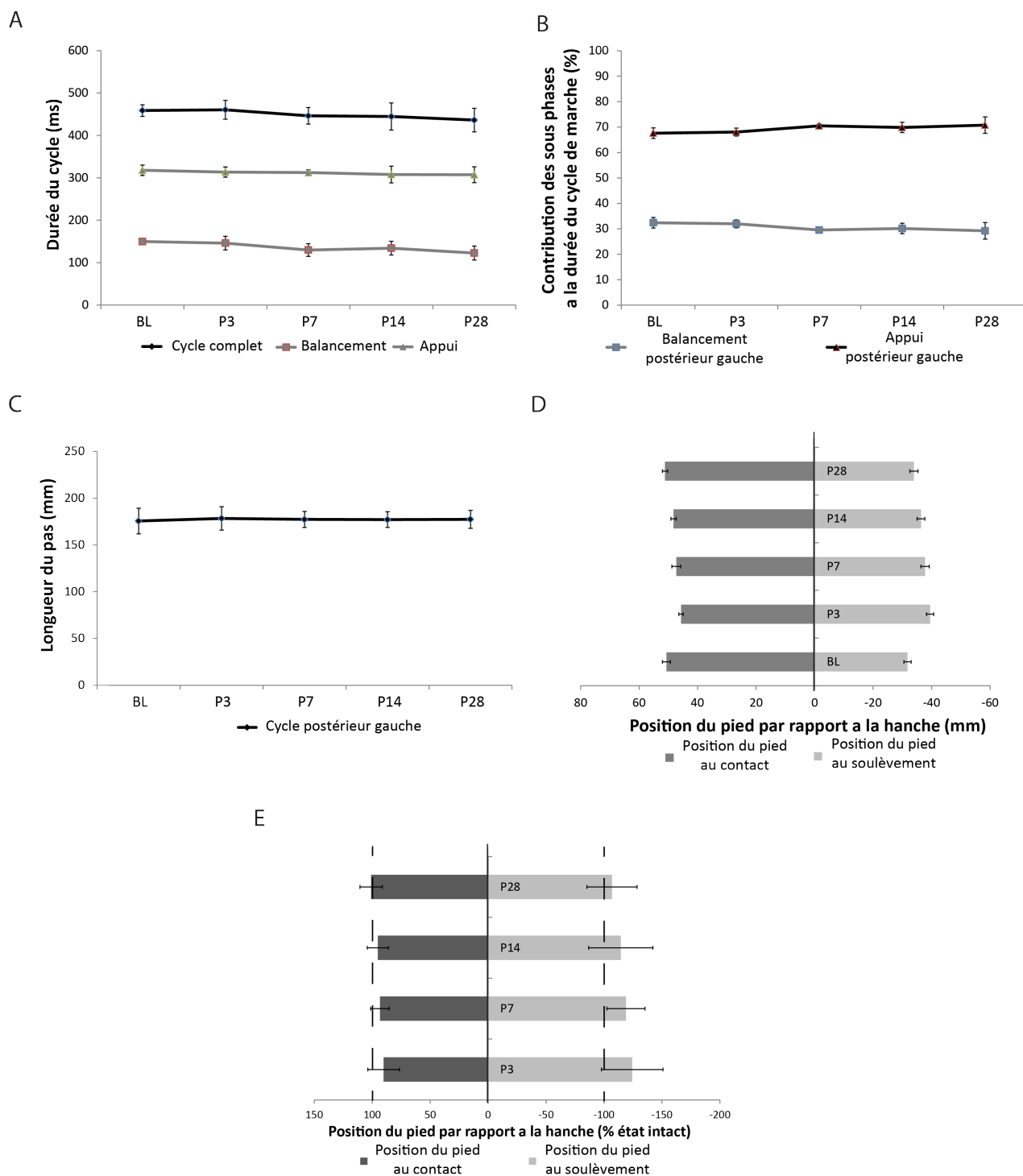


Figure 13. Caractéristiques spatiotemporelles du cycle de marche sur le FTM après une lésion corticale. **A-B.** Comparaison des durées (ms) du cycle entier et des sous-phases (**A**) et Longueur (mm) du cycle (**B**). Les paramètres spatiotemporaux généraux étaient inchangés par la lésion. **C-D.** Position du pied (en mm) par rapport à une projection verticale du marqueur de hanche (indiquée par 0 dans le graphique) pour le soulèvement (en noir) et le contact (en gris), en valeur absolue (**C**) et en

pourcentage des valeurs de l'état intact (**D**). La position de soulèvement du pied était décalée en caudal par rapport à la hanche après la lésion, sans changement de la position de contact. Les données présentées pour tous les panneaux sont la moyenne de 7 rats avec les écarts types standards.

3.2. Déficit d'initiation de la phase de balancement

L'analyse par figures en bâtons a permis de relever un déficit consistant en un début anormal de la phase de balancement, accompagné d'une extension accrue des articulations de la cheville et du MTP aux 3^e, 7^e et 14^e jours suivant la lésion (Fig. 14). Au 28^e jour, ce déficit s'était estompé jusqu'à atteindre à nouveau les valeurs observées chez les animaux intacts. Ces modifications correspondaient au retard à l'initiation du balancement décrit précédemment (Fig. 13 D-E). En revanche, la lésion corticale n'a pas entraîné de changement dans la trajectoire du pied pendant le balancement et la position du membre au moment du contact. Le timing de la position verticale maximale du pied était inchangé ($p = 0,092$), ainsi que l'amplitude verticale du pied ($p = 0,121$), même si pour ce dernier paramètre une tendance à l'augmentation était visible au 3^e jour suite à la lésion.

Sur un tapis conventionnel, le principal déficit observé après une lésion du CM est donc un usage anormal des articulations distales au début de la phase de balancement résultant en un retard dans l'initiation de cette phase. Ce déficit est d'amplitude modérée et s'estompe en environ 4 semaines.

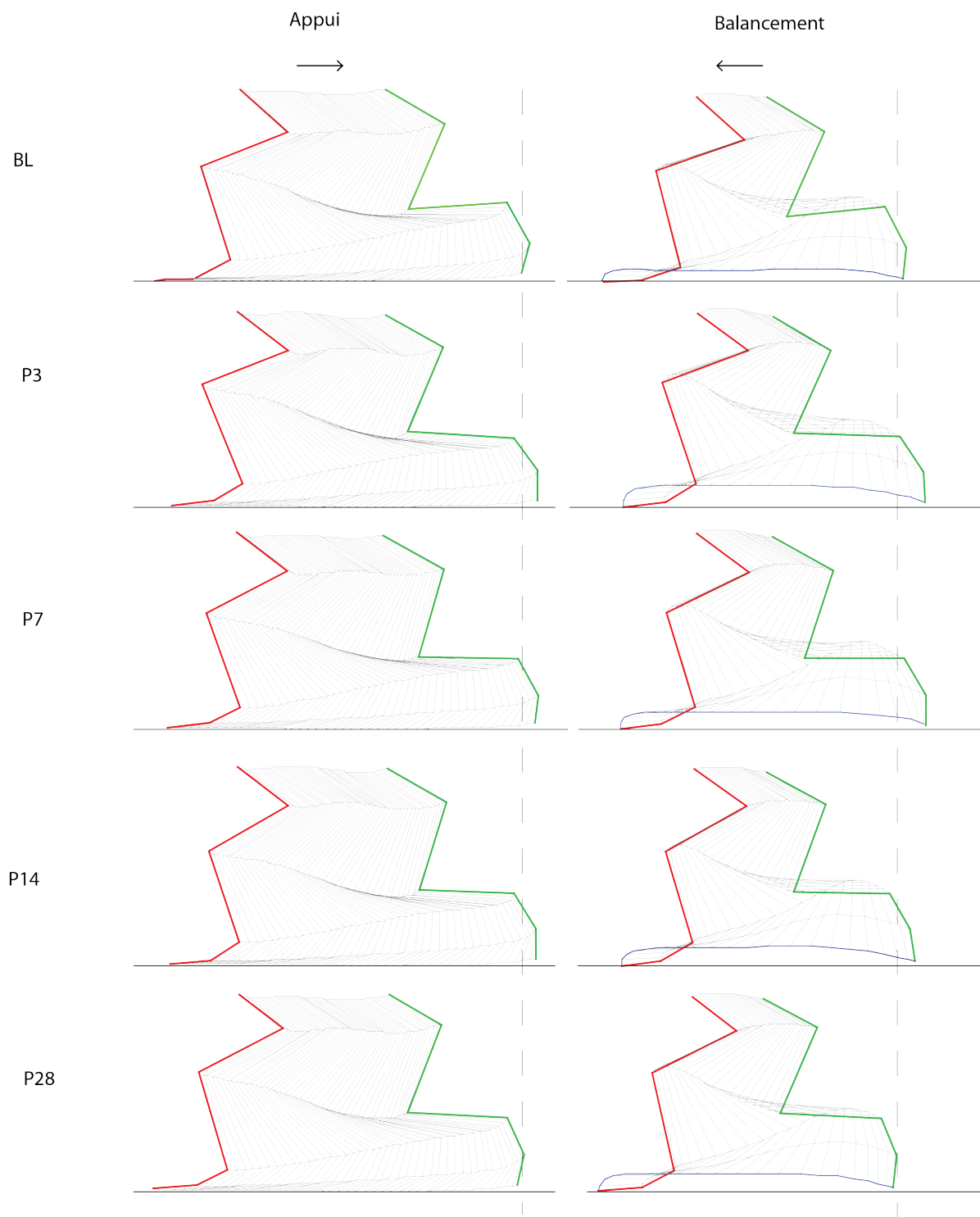


Figure 14. Figures en bâtons des sous-phases de d'appui et de balancement illustrant le cycle locomoteur moyen du membre postérieur gauche sur le FTM avant (haut) et pour chaque semaine après la lésion corticale (P, haut en bas). La direction du mouvement est indiquée par des flèches. Les lignes rouges et vertes représentent respectivement le membre au moment du contact et au

soulèvement. La trajectoire du pied au cours de la phase de balancement est représentée en bleu. La figure a été reconstituée pour chaque délai à partir des coordonnées (x; y) de chaque marqueur articulaire. Pour obtenir une figure moyenne pour le groupe, chaque cycle de marche fut divisé en 64 intervalles et les coordonnées des marqueurs obtenues pour chaque intervalle et pour chaque animal. Par la suite, ces coordonnées ont été moyennées à travers le groupe pour chaque intervalle.

4. Déficits locomoteurs sur le LTM après lésion corticale

Le second objectif de cette étude était d'examiner comment les animaux se comportaient sur le LTM suite à une lésion corticale unilatérale, et de comparer les déficits à ceux observés sur le FTM.

4.1. Caractéristiques du cycle de marche

La durée du cycle de marche et de ses sous-phases sur le LTM n'a pas été significativement affectée par la lésion (tableau III, $p = 0,575$; phase d'appui $p = 0,337$; phase de balancement $p = 0,417$). De même, la contribution des sous-phases du cycle à la durée totale du cycle était préservée suite à la lésion corticale sur le LTM ($p = 0,290$).

	BL	P3	P7	P14	P28
Durée du cycle (ms)	379,2 ± 8,6	393,9 ± 14,0	383,9 ± 25,3	382,1 ± 36,3	377,9 ± 24
Contribution de la phase de balancement à la durée du cycle (%)	31,7 ± 2,7	31,8 ± 1,8	33,7 ± 1,6	33,4 ± 1,9	33,5 ± 2,7

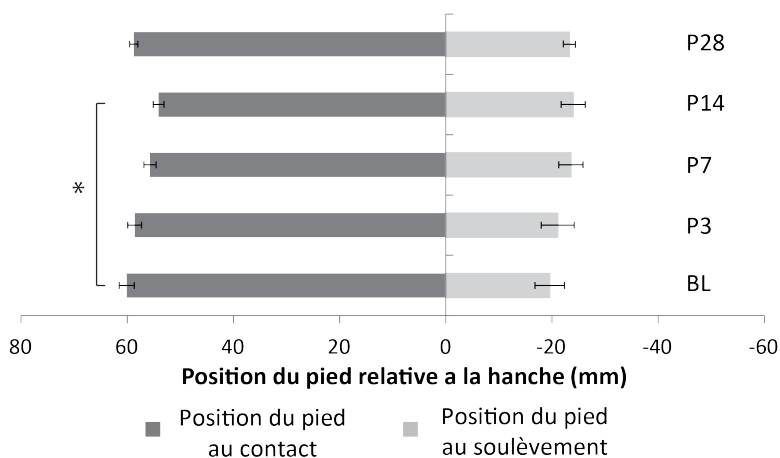
Tableau III. Caractéristiques du cycle de marche sur le LTM, avant (BL) et après (P) lésion corticale. Comparaison des durées (ms) du cycle entier et de la contribution de la sous-phase de balancement à la durée du cycle. Pour calculer cette contribution, la durée de la sous-phase a été rapportée à la durée de l'ensemble du cycle de marche pour chaque rat. Les données présentées pour tous les panneaux sont la moyenne de 7 rats avec les erreurs types standards.

4.2. Position du pied au contact et au soulèvement suite à une lésion corticale sur le LTM

La position du pied relativement à la hanche au contact était décalée de 6,0 mm vers l'arrière au 14^e jour post-lésion ($p = 0,012$, Fig. 15), mais aucun autre délai n'était significativement différent des valeurs pré-lésions. La position du pied à l'élévation n'a pas été affectée par la lésion ($p = 0,118$). Nous avons ensuite exprimé la position du pied par rapport à la hanche pour chaque délai en fonction de la valeur obtenue à l'état intact. Comme tous les animaux ne placent pas leur pied exactement de la même façon, ceci nous permettait d'isoler les changements induits par la lésion corticale. Ainsi, au 7^e jour post-lésion la position du pied au contact était reculée de 7,3% par rapport à la valeur pré-lésion ($p = 0,031$). Au 14^e jour, bien que ceci ne soit pas significatif, il y avait une tendance à ce que le pied soit posé au sol 10,0% plus en arrière de la hanche ($p = 0,059$). Au 7^e jour post-lésion, c'était la position à l'élévation qui se trouvait décalée vers l'arrière de 31,2% ($p = 0,049$). Ce décalage vers l'arrière persistait au 14^e jour (33,1% mais non significatif avec $p = 0,052$) et au 28^e jour (34,1% avec $p = 0,043$).

Il est important de noter que le décalage de la position de soulèvement ou de contact du pied ne correspond pas à la distance entre deux barreaux, en d'autres termes que ce déficit correspond à une modification de la position du pied sur le même barreau que celui qui aurait été utilisé à l'état intact. Ce résultat était prévisible puisque pour les analyses de cinématique nous avons sélectionné des séquences vidéo où les animaux enjambaient le même nombre de barreaux qu'à l'état pré-lésionnel.

A



B

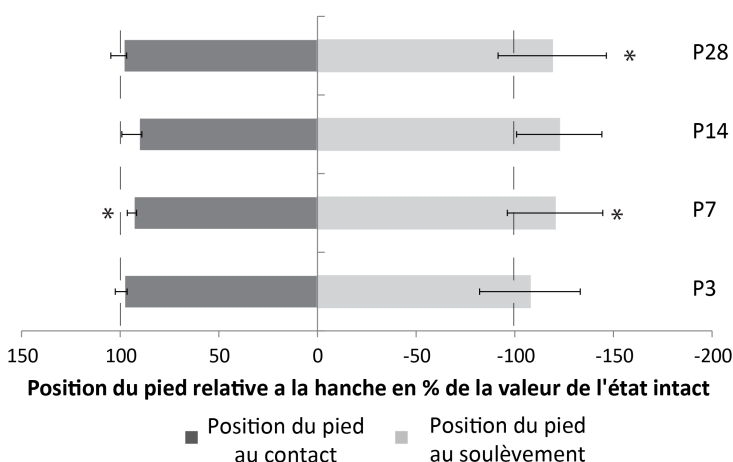


Figure 15. A. Position du pied par rapport au marqueur de hanche (indiqué par 0 dans le graphique) pour le contact et le soulèvement sur le LTM. L'extrémité gauche de la barre représente la position de contact du pied (début de la phase d'appui) et l'extrémité droite de la barre correspond à la position de levée du pied (fin de la phase d'appui). **B.** Position du pied au contact et au soulèvement exprimé en pourcentage des valeurs de base pour chaque délai post-lésion (de bas en haut). Les traits verticaux pointillés représentent la valeur de base (100%). Les données représentent la moyenne de 7 rats et les écarts types standards pour les deux panneaux.

4.3. Excursions angulaires

La quantification des excursions et amplitudes angulaires permet d'évaluer la survenue éventuelle de changements dans le mouvement des membres. Les changements maximaux par

rapport aux valeurs à l'état intact, au niveau des excursions angulaires (Fig. 16-A) et de la survenue du maximum/minimum des angles (Tableau IV), ne survenaient pas au 3^e jour après la lésion. Le 14^e jour post-lésion s'est révélé sur le LTM être un délai où le maximum de changements du genou (hyper-extension) et de la cheville (hyper-extension) apparaissaient par rapport à l'état intact (Fig. 16-A et B). En revanche, la hanche présentait à ce délai une excursion angulaire très similaire à ce qui était observé pour l'état intact. Par ailleurs, il faut noter que les valeurs des maximums et minimums (tableau V, Fig. 16-A) étaient préservées à tous les délais même si l'excursion angulaire était altérée. C'était ainsi le cas de la cheville où une nette hyper-extension était visible au cours de la phase d'appui mais les minimums (transition F-E1) et maximums (au contact) étaient préservés après la lésion.

Au 28^e jour, toutes les articulations ne retrouvaient pas une excursion similaire à l'état intact. La hanche redevenait en flexion, tandis que le genou conservait une hyper-extension. La cheville démontrait un retour partiel vers l'état pré-lésionnel entre le 14^e et le 28^e jour, mais conservait toutefois une hyper-extension vers la fin d'E2 et au cours d'E3. Enfin, la MTP à ce délai était caractérisé par une flexion plus importante particulièrement pendant la phase d'appui.

Les excursions angulaires ont également montré que la sous-phase E1 de la phase de balancement était fortement conservée pour tous les délais post-lésion.

Sur les figures en bâton représentant le mouvement du membre postérieur gauche (Fig. 15-B), un décalage vers l'arrière de la position du pied au soulèvement était visible, comme mentionné précédemment (Fig. 15). La MTP, la cheville ainsi que le genou étaient subséquemment en hyper-extension au soulèvement. Enfin, ces représentations ont permis de voir que le soulèvement du pied se faisait suite à la lésion à une position verticale plus basse.

A tous les délais suite à la lésion corticale, la vitesse angulaire moyenne du MTP était réduite sur le LTM, mais pas sur le FTM (Fig. 16-C, J3 $p = 0,005$; J7 $p = 0,015$; J14 $p = 0,015$; J28 $p < 0,001$). Tout comme pour les excursions angulaires, ce n'était pas au 3^e jour que les changements maximaux étaient observés, mais au 28^e jour. De plus à ce délai l'amplitude articulaire du MTP sur le LTM était significativement réduite par rapport à l'état intact (Fig. 16-D, 57,9° vs 41,9° $p = 0,025$, $p = 0,059$ pour le FTM).

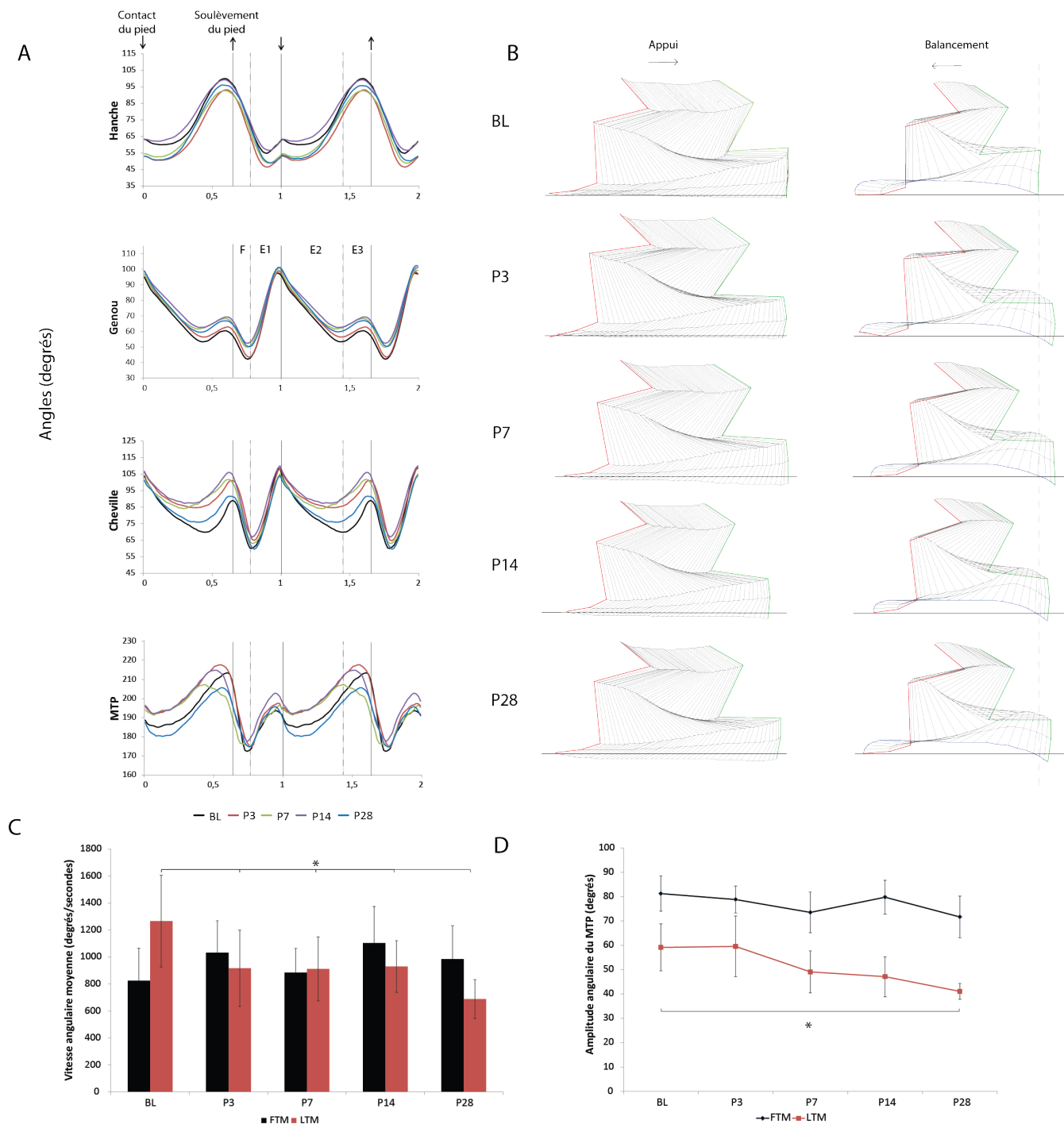


Figure 16. A. Excursions angulaires moyennes des articulations de la hanche, du genou, de la cheville et du MTP du membre postérieur gauche sur le LTM avant et après les lésions corticales. Les cycles locomoteurs sont synchronisés sur le contact de la patte postérieure gauche et deux cycles successifs sont affichés. Les lignes noires verticales marquent la transition entre les phases de balancement et d'appui. L'axe des X représente la durée du cycle. Noir: pré-lésion; rouge: 3^e jour après la lésion; vert: 7^e jour après la lésion; violet: 14^e jour après la lésion; bleu: 28^e jour après la lésion. **B.** Reconstruction

en bâton du mouvement du membre postérieur gauche au cours d'un cycle de marche moyen sur le LTM, avant et après lésion corticale. La direction du mouvement est indiquée par des flèches. Les lignes rouges et vertes représentent respectivement le membre au moment du contact et au soulèvement, la ligne bleue met en évidence la trajectoire du pied au cours de la phase de balancement. La figure a été reconstituée pour chaque délai à partir des coordonnées (x; y) de chaque marqueur articulaire, moyennées pour les 7 rats. **C.** Vitesse angulaire du MTP dans la sous-phase F du balancement avant et après lésions corticales sur le LTM et le FTM. **D.** Amplitude de l'articulation MTP avant et après lésion corticale sur le LTM, tout au long du cycle de marche. Les données sont la moyenne des 7 rats avec des écarts types.

		BL	P3	P7	P14	P28
Maximum	Hanche	60,3 ± 3,0	61,4 ± 1,6	61,0 ± 1,3	60,2 ± 1,2	61,1 ± 1,9
	Genou	98,8 ± 0,6	99,7 ± 0,6 *	99,4 ± 4,0 *	99,5 ± 0,5 *	99,6 ± 0,5 *
	Cheville	98,0 ± 2,3	90,6 ± 10,2	76,6 ± 14,5 *	80,2 ± 15,9 *	95,9 ± 5,2
	MTP	61,2 ± 4,9	62,2 ± 4,7	60,0 ± 19	61,7 ± 10,5	97,3 ± 14,2
Minimum	Hanche	89,4 ± 5,3	91,2 ± 3,4	93,5 ± 1,7	94,2 ± 5,9	1,6 ± 7,2 *
	Genou	76,4 ± 1,3	76,8 ± 1,6	75,9 ± 1,6	76,1 ± 1,4	77,2 ± 1,7
	Cheville	77,8 ± 4,8	80,1 ± 2,0	79,3 ± 1,7	80,0 ± 1,2	80,5 ± 1,9
	MTP	75,7 ± 1,1	76,9 ± 4,0	73,2 ± 2,0 *	76,2 ± 3,7	80,3 ± 6,2

Tableau IV. Temps de survenue des maximums et minimums pour les différents angles du membre postérieur gauche en pourcentage de la durée totale du cycle locomoteur de ce membre sur le LTM. Les valeurs présentées sont les moyennes des 7 rats, avec les écarts types standards. Chaque chiffre représente la survenue dans le cycle sous forme de pourcentage du cycle total du membre postérieur gauche.

		BL	P3	P7	P14	P28
Maximum	Hanche	105,2° ± 10,5	95,7° ± 5,6	95,8° ± 7,1	100,7° ± 5,6	99,6° ± 5,5
	Genou	102,9° ± 7,3	94,3° ± 7,7	97,2° ± 4,4	104,0° ± 7,7	103,1° ± 7,3
	Cheville	113,3° ± 6,3	110,1° ± 8,7	111,7° ± 6,9	115,4° ± 5,3	107,3° ± 5,9
	MTP	218,9° ± 13,4	224,2° ± 11,4	218,3° ± 16,0	217,6° ± 13,6	214,1° ± 18,5
Minimum	Hanche	54,0° ± 8,9	44,3° ± 3,4	48,0° ± 3,8	54,6° ± 5,9	48,0° ± 6,0
	Genou	40,7° ± 7,6	38,5° ± 2,2	45,5° ± 4,7	49,1° ± 4,7	46,4° ± 7,9
	Cheville	52,3° ± 6,9	56,7° ± 7,2	55,8° ± 5,2	61,6° ± 4,2	54,0° ± 8,0
	MTP	161,0° ± 7,1	165,7° ± 6,7	164,8° ± 11,4	166,8° ± 5,7	167,4° ± 6,6

Tableau V. Maximums et minimums en degré des différents angles sur le LTM, à l'état intact (BL) et suite à une lésion corticale (P). Les valeurs présentées sont les moyennes des 7 rats, avec les écarts types standards.

4.4. Couplage interarticulaire

Le couplage interarticulaire au sein de la patte postérieure gauche a été évalué suite aux lésions corticales. Quatre coordinations articulaires sur chaque tapis sont présentées ici pour un rat représentatif du groupe (Fig. 17): genou-hanche (haut); genou-cheville (2^e du haut); cheville-MTP (3^e du haut); genou-MTP (dernier).

Suite à une lésion corticale, un des déficits majeurs au niveau du couplage interarticulaire apparaissant sur les deux tapis était l'augmentation de la variabilité, notamment autour de la transition entre la phase d'appui et celle de balancement. Toutefois, si cela a été observé sur les deux tapis, cette variabilité était beaucoup plus visible sur le LTM (Fig. 17). Elle était particulièrement accrue au 3^e jour suivant la lésion, mais restait élevée pendant toute la période de récupération.

La comparaison des traces sur les deux tapis pour un même animal permet de constater des déficits de coordination beaucoup plus marqués sur le LTM que le FTM, avec une dissociation du MTP par rapport aux articulations plus proximales. La réduction de l'amplitude verticale des courbes montrait également la réduction de l'amplitude articulaire du MTP. Enfin, des modifications dans l'aspect des courbes de coordination survenaient principalement au 7^e jour (MTP/cheville, MTP/genou) et tendaient à perdurer jusqu'à la fin de la période d'évaluation. Puisque les principaux changements étaient observés sur le LTM, ce sont les changements de ces courbes uniquement qui seront décrits.

Pour le couplage cheville-genou les délais post-lésion présentaient des degrés de variabilités élevés mais l'aspect global du couplage articulaire demeurait similaire à l'état intact.

La lésion a provoqué un changement majeur dans le couplage MTP-cheville. Immédiatement après (3^e jour), E2 et E3 étaient peu altérées. Cependant, au cours de la phase de balancement, la sous-phase F était caractérisée par une co-flexion des deux articulations (diagonale) qui n'était pas présente chez l'animal intact. Au 7^e jour, l'amplitude du MTP était nettement réduite, modifiant l'allure des courbes d'E2 et F en lignes horizontales, indiquant une flexion de la cheville indépendante du MTP. Ce profil demeurait également au 28^e jour.

Un autre couplage intéressant était la MTP-genou. Si immédiatement suite à la lésion le couplage articulaire était relativement bien préservé, les changements apparaissaient au 7^e jour avec la survenue d'une indépendance du genou relativement au MTP. Le changement de la courbe diagonale en E2 en une ligne horizontale indiquait une flexion du genou devenant plus indépendante du MTP qu'à l'état intact. Cette modification était induite par une diminution importante de l'amplitude du MTP, elle-même issue de la réduction de l'extension maximale de l'articulation. Également, au cours de la sous phase F apparaissait une période où le genou était fléchi indépendamment du MTP, et ce juste avant le début d'E1. Ce profil était toujours visible au 28^e jour.

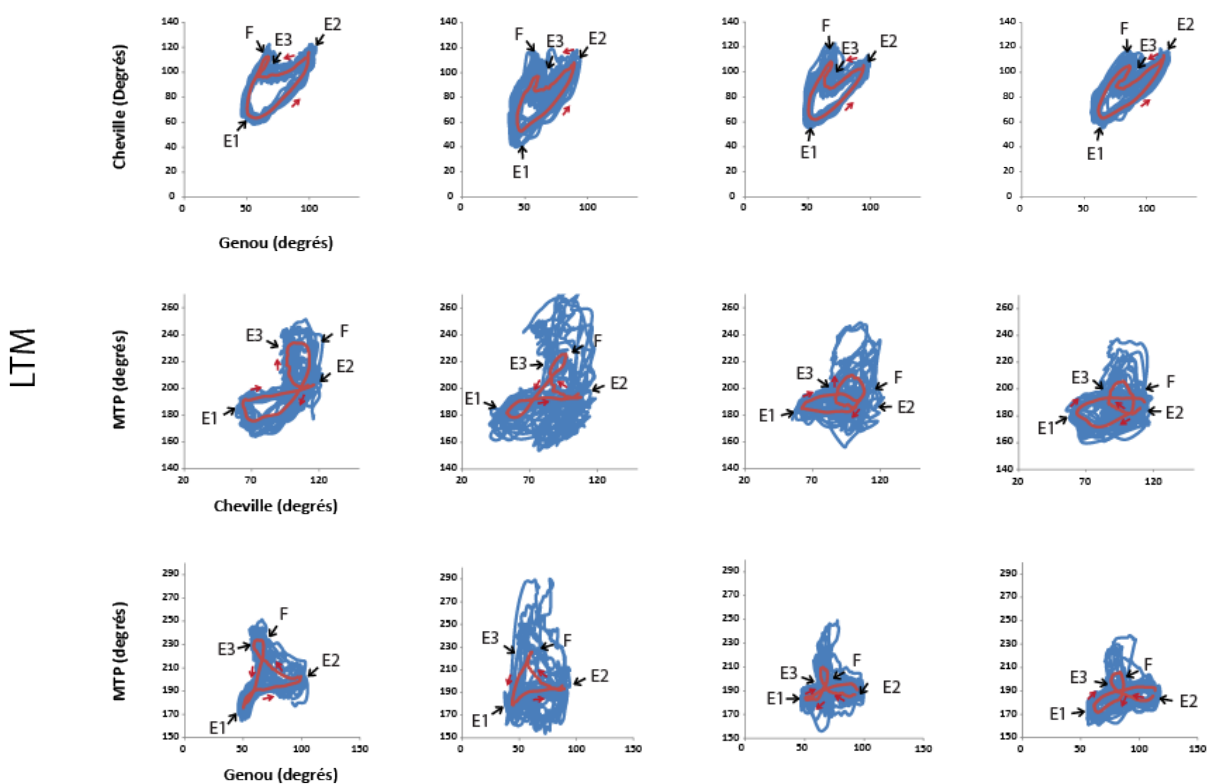
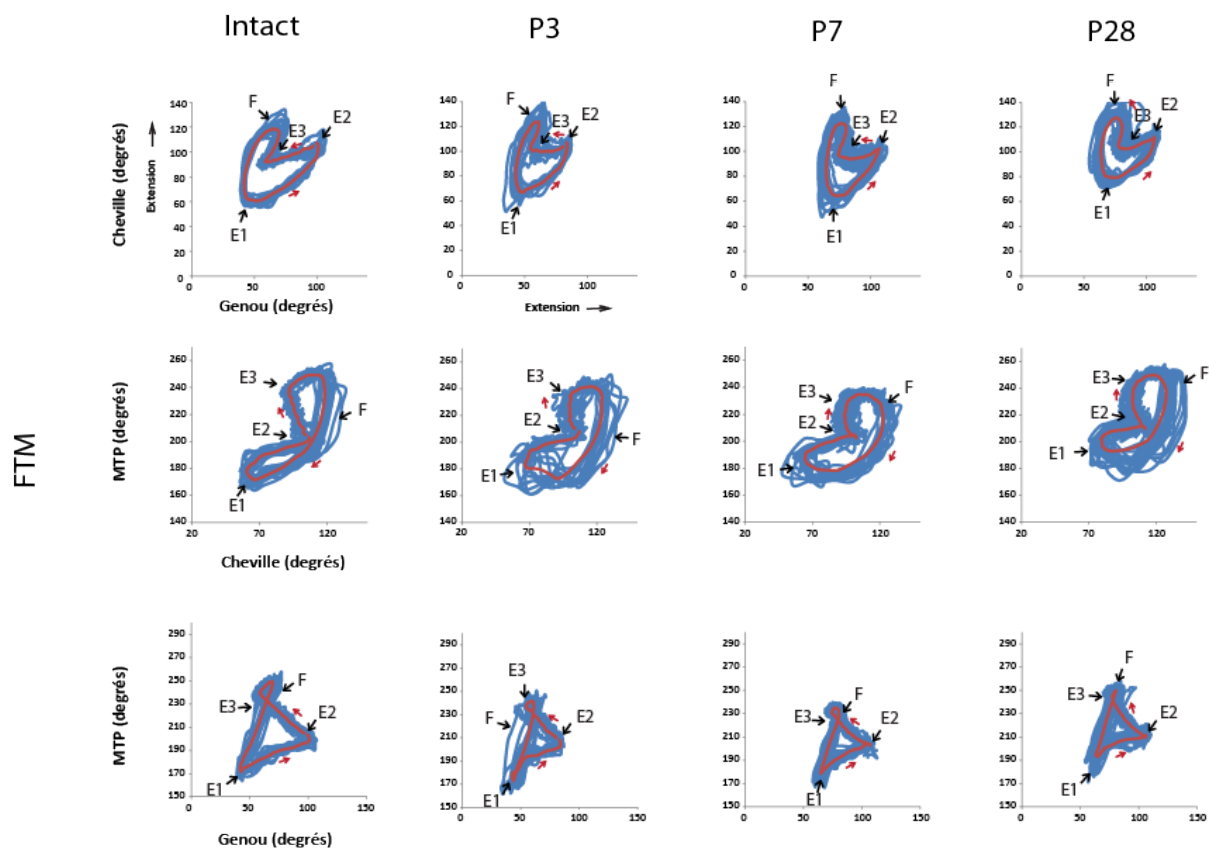


Figure 17. Coordination des articulations du membre postérieur gauche chez un animal sur le FTM (panneaux du haut) et le LTM (panneaux du bas), à l'état intact et aux 3^e, 7^e et 28^e jours suivant la lésion. La première ligne montre le couplage entre le genou et la cheville, la seconde celui entre la cheville et la MTP, et la dernière celui entre le genou et la MTP. Les lignes bleues représentent la relation entre deux angles pour chaque cycle de pas effectué par l'animal. La ligne rouge montre les variations angulaires moyennes (c.-à-d. Cycle locomoteur moyen). Le début des sous phases du cycle de marche est indiqué, les flèches rouges indiquant la progression dans le cycle.

5. Évaluation globale de la capacité à viser précisément un barreau suite à une lésion corticale

Un net avantage d'utiliser le LTM est la possibilité d'évaluer une performance comportementale et une cinématique précise dans le même environnement, pour le même animal. De plus nous avons développé un nouveau système de notation pour évaluer la qualité des contacts, et ce pour plusieurs cycles consécutifs, sur le LTM qui est un environnement exigeant non seulement en termes de marche de précision, mais également en raison de la vitesse de marche qu'il impose. Ceci nous permet d'évaluer de façon globale la capacité des rats à marcher sur un tapis échelle suite à une lésion corticale, comparé à l'évaluation de la cinématique qui représente les meilleurs pas effectués par les animaux.

5.1. Performance suite à de lésions corticales

Le positionnement du pied gauche chez les animaux intacts était principalement dans la catégorie « adéquat », avec seulement 10,9% des contacts totaux du pied étant inadéquats (c'est-à-dire d'autres formes de contact que les adéquats) (Fig. 18-A). Au 3^e jour après une lésion corticale, les rats étaient encore capables de performer 34 contacts consécutifs du membre postérieur gauche sur les barreaux à une vitesse de 20 m/min, même s'ils présentaient une difficulté accrue à bien placer leur pied sur les barreaux. Une augmentation marquée des contacts inadéquats du pied gauche a ainsi été observée au 3^e jour post-lésion avec une diminution conséquente des contacts adéquats (67,0% du total des contacts au pied, $p = 0,003$).

Au 7^e jour post-lésion corticale, des signes de récupération étaient déjà observés. Seulement 21,9% des contacts restaient inadéquats (non significatif par rapport à l'état intact, $p = 0,505$). Ce délai s'est également avéré être le début de la période plateau, puisqu'il n'y a plus eu de progrès pendant le reste de la période de récupération (J14: 18,6%, $p = 0,729$ et J28: 19,8%, $p =$

0,615). Au 28^e jour, les rats demeuraient ainsi avec 19,8% de contacts inadéquats du pied gauche, soit une différence non-significative sur le plan statistique de 9,1% par rapport à l'état intact.

5.2. Progression dans les différents types de contacts inadéquats

Un autre aspect intéressant de ce système de notation est la possibilité de suivre dans le temps la progression d'un type d'erreur de contact à un autre. Dans la figure 18-B, nous avons détaillé les différents sous-types de contacts inadéquats de la figure 18-A. Ainsi, 90,0% des contacts inadéquats chez les animaux intacts étaient hypométriques (B), avec seulement de rares échecs complets de contact (Fig. 18-B). Ces contacts hypométriques représentaient la majorité des contacts inadéquats à l'état intact, au jour 3 et au jour 28 après la lésion corticale. Toutefois aux jours 7 et 14, la majorité des contacts inadéquats étaient devenus des échecs complets. Ce type d'erreur était également plus fréquent qu'à l'état intact pendant toute la période suite à la lésion, y compris au 28^e jour, indiquant la persistance de déficits résiduels en termes de qualité de contact. Les contacts hypométriques (C) étaient les moins courants de tous les contacts, mais atteignaient leur contribution maximale au nombre de contacts inadéquats au 14^e jour suivant la lésion.

Par conséquent, bien que les performances locomotrices semblent stables après le 3^e jour suivant la lésion (Fig. 18-A), un système de notation précis confirme la progression des déficits graves vers les déficits plus modérés avec le temps suite une lésion corticale. De manière générale, la proportion des contacts inadéquats au jour 7 (21,9%) et au jour 28 (19,82%) pourraient ne pas sembler significative, mais les types de fautes sont très différents. C'était également le cas entre le 28^e jour et l'état intact. Même au 28^e jour, la répartition des contacts était toujours différente de celle à l'état pré-lésion, avec une persistance des échecs totaux des contacts.

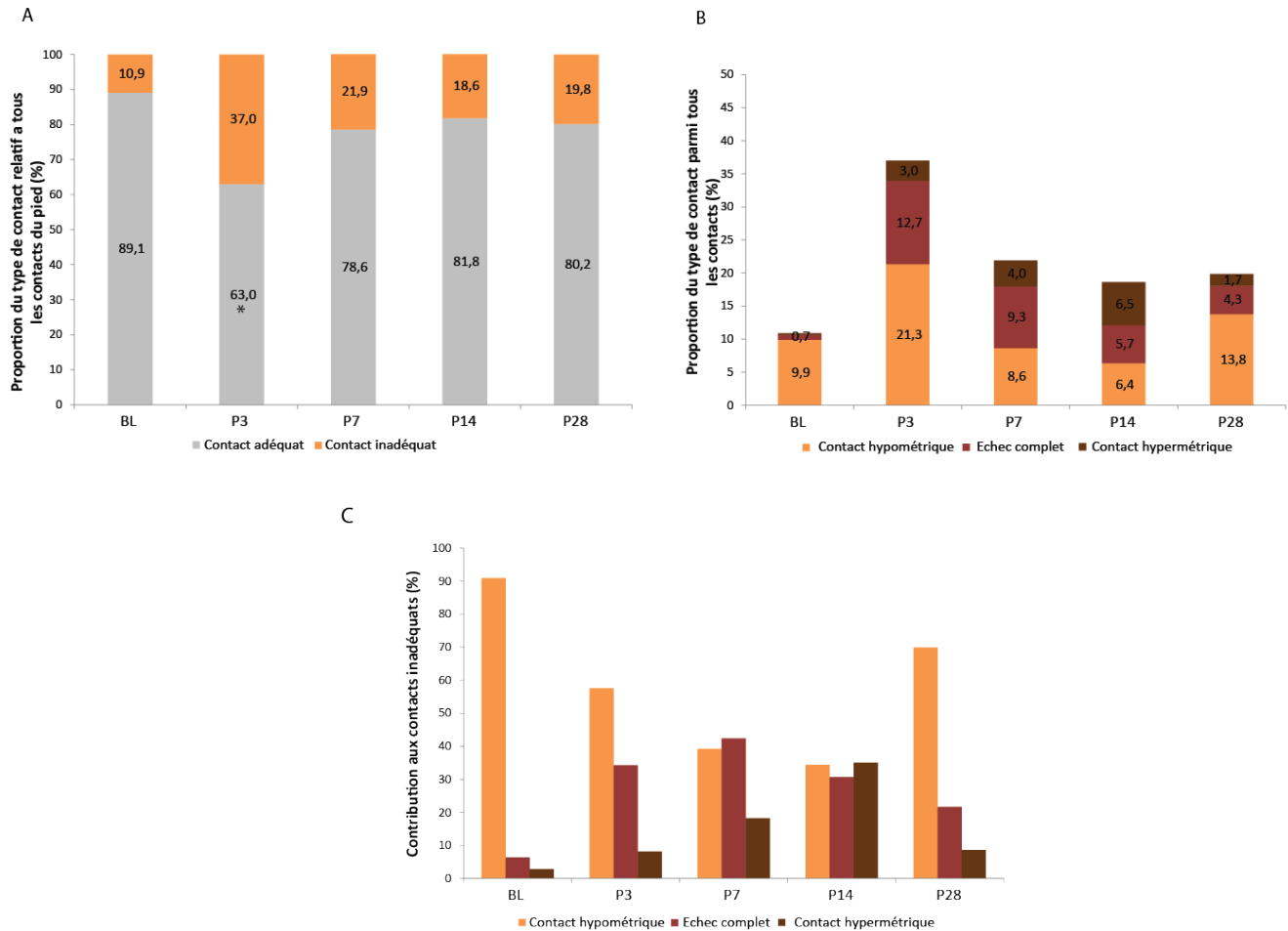


Figure 18. A. Scores d'erreur pour 34 contacts du membre postérieur gauche du LTM, avant et après lésion corticale. Les contacts étaient divisés en bons (gris) et déficitaires (orange). Chaque contact a été classé individuellement, sur la première image où le pied contactait le barreau. La performance est exprimée en pourcentage des contacts bons ou insuffisants par rapport au nombre total de contacts pour la patte postérieure gauche. **B.** Répartition des sous-types de contacts inadéquats, avant et après lésion corticale. Un contact de type B (jaune) est défini comme un contact hypométrique; contact de type C (brun) est un contact hypermétrique; D (rouge) est l'échec total de contact sur le barreau. Les données sont exprimées en pourcentage de chaque type de contact inadéquat par rapport au nombre total de contacts du membre postérieur gauche. **C.** Contribution de chaque sous-type de contact inadéquat au nombre de contacts inadéquats totaux. Pour chaque délai pré- ou post-lésion, le nombre de chaque sous-type de contact a été rapporté au nombre global de contacts inadéquats présentés dans A. Pour tous les panneaux, les données sont présentées sous forme de moyenne des 7 rats.

Chapitre 4 : Discussion

Les capacités locomotrices suite à des lésions du SNC sont souvent évaluées sur un simple tapis roulant (Bolton et al. 2006; Pereira et al. 2006). Si les animaux (chats, rats, souris) marchent relativement bien sur un sol plat après des lésions extensives du SNC (Jiang & Drew 1996; Metz et al. 1998; Muir & Whishaw 1999), cette tâche ne met pas au défi de la même manière que l'environnement extérieur peut le faire en requérant un ajustement progressif et continu de la marche (Amos, Armstrong & Marple-Horvat 1987; Metz & Whishaw 2002). Ainsi, des tâches d'échelle horizontale se sont montrées suffisamment complexes et exigeantes pour révéler de subtils déficits chroniques suite à des lésions du SNC, mais elles demeurent néanmoins intrinsèquement limitées à une évaluation générale du comportement ou à une analyse partielle des mouvements (Antonow-Schlorke, Ehrhardt & Knieling 2013; Metz & Whishaw 2002; Riek-Burchardt et al. 2004; Soblosky, Song & Dinh 2001; Zorner et al. 2010). Par ailleurs, très peu d'études se sont intéressées aux changements précis des mouvements de la patte après lésion du SNC sur ces échelles (Bolton et al. 2006; Kanagal & Muir 2008). L'adaptation du patron locomoteur face à un environnement constamment changeant nécessite la contribution de diverses structures supra-spinales, dont un acteur principal est le CM. Afin de pouvoir mieux étudier la contribution des différentes structures supra-spinales, et plus particulièrement le CM, à la locomotion de précision, nous voulions adapter cette échelle horizontale au concept du tapis roulant afin de pouvoir conduire une analyse cinématique approfondie dans des conditions nécessitant un contrôle supraspinal élevé (Escalona et al. 2017; Kunkel-Bagden, Dai & Bregman 1993; Pereira et al. 2006). Le LTM rend alors possible la combinaison de l'analyse qualitative et quantitative d'une locomotion de précision, ainsi que de la corrélation des changements de performance comportementale après des lésions du SNC avec des modifications de la cinématique (Kunkel-Bagden, Dai & Bregman 1993; McKenna & Whishaw 1999; Whishaw et al. 1993; Whishaw et al. 1991).

1. Adaptation de la marche sur le LTM chez des rats intacts

Les paramètres cinématiques de base, incluant la longueur du pas et la proportion des sous-phases, n'étaient pas différents entre les deux tâches (Fig. 6). Ce résultat était prévisible puisque les rats couraient à des vitesses identiques sur chaque tapis, avec une distance entre les barreaux définie en fonction de la longueur moyenne du pas sur le FTM et des enjambements de barreaux

stables (les rates faisaient systématiquement un contact sur les barreaux dans les séquences vidéographiques pour l'étude cinématique). Des résultats similaires ont été rapportés dans d'autres études comparant le LTM ou une échelle horizontale à un FTM, que ce soit chez le rat ou le chat (Beloozerova et al. 2010; Beloozerova & Sirota 1993; Canu & Garnier 2009; Escalona et al. 2017; Garnier, Falempin & Canu 2008). Il s'agit d'une condition préalable pour clairement attribuer des changements de cinématique à la tâche elle-même.

1.1. Décalage rostral du pas par rapport à la hanche sur le LTM

Un décalage important du pas vers l'avant par rapport à la hanche était présent sur le LTM, résultant d'un décalage vers l'avant de la position du pied au contact et au soulèvement (Fig. 7). Ce changement a également été observé chez le rat sur des échelles horizontales (Bolton et al. 2006; Canu & Garnier 2009; Garnier, Falempin & Canu 2008). Au cours de la marche sur le FTM, le membre postérieur contactait le tapis légèrement caudalement par rapport à la patte antérieure. Ceci devient impossible sur le LTM puisque le pied serait alors amené dans l'intervalle entre les barreaux. La présence des barreaux nécessite ainsi que le pied soit posé plus en avant de la hanche. En effet, selon les études avec les échelles horizontales et nos propres observations sur le LTM, les rats posaient systématiquement les membres postérieurs sur le même barreau que les pattes antérieures ipsilatérales (Bolton et al. 2006; Garnier, Falempin & Canu 2008; Metz & Whishaw 2002).

Le contact se fait plus en avant de la hanche sur le LTM, et devient également très stéréotypé pour chaque animal. Sur des échelles horizontales fixes, la réduction de la variabilité spatiale intra-individuelle dans le placement des pieds a été corrélée à une augmentation des taux de décharge des neurones du CM du rat et du chat (Amos, Armstrong & Marple-Horvat 1990; Beloozerova et al. 2010; DiGiovanna et al. 2016). En outre, cette réduction de variabilité spatiale était parallèle à une diminution de la variabilité temporelle de la décharge des neurones dans le CM, en particulier à la fin de la phase de balancement (Beloozerova et al. 2010; Beloozerova & Sirota 1993). En effet, la position du pied au contact est considéré comme l'évènement le plus important de tout le cycle locomoteur et il a été suggéré que la précision de ce contrôle se ferait par la régulation de petits groupes de muscles, responsables du contrôle de la trajectoire du membre vers la fin de la phase de balancement (Drew, Kalaska & Krouchev 2008; Halbertsma 1983; Krouchev, Kalaska & Drew 2006).

1.2. Ajustement des excursions angulaires distales

Les excursions angulaires des articulations distales (Fig. 8) présentaient des changements significatifs sur le LTM. La flexion accrue de la cheville au cours d'E2 et E3 pourrait correspondre à l'abaissement du centre de gravité rapporté dans les tâches de précision chez le rat et le chat, ce qui constituerait un mécanisme augmentant la stabilité de l'animal (Beloozerova et al. 2010 ; Bolton et al. 2006). D'autres études d'échelles chez le rat ont également décrit l'inverse au niveau des modifications de la cinématique des articulations distales, avec une extension accrue de la cheville et du genou (Canu & Garnier 2009; Garnier, Falempin & Canu 2008). Cependant, il faut noter que dans ces études, la vitesse de progression sur l'échelle était inférieure à la vitesse de marche sur le tapis plat ce qui pourrait expliquer la discordance des résultats pour les excursions angulaires. Chez le chat, les études d'échelle décrivent une augmentation de la dorsiflexion du MTP pour une posture inclinée vers l'avant (Beloozerova et al. 2010; Escalona et al. 2017). L'absence de ce résultat dans notre étude résulte très probablement de l'utilisation de barreaux ronds, et non plats comme sur les échelles horizontales. En effet, les rats avaient tendance à enrouler les orteils autour des barreaux sur le LTM, ce qui explique la flexion plantaire marquée du MTP que nous observons, contrairement aux chats qui posaient leurs pattes à plat sur la surface des barreaux (Beloozerova et al. 2010; Escalona et al. 2017). Une explication alternative serait la différence d'autopodes entre les deux espèces, les rats ayant des doigts plus longs et mobiles permettant une meilleure préhension que les chats pour un même barreau.

Ce serait le CM qui encoderait les changements d'activité musculaire nécessaires à l'adaptation de la trajectoire du membre (Beloozerova et al. 2010; Beloozerova & Sirota 1993; Drew 1993; Drew, Jiang & Widajewicz 2002). En effet, les changements articulaires ont été corrélés avec des modifications de décharge des neurones du CM dans les tâches d'échelle (Amos, Armstrong & Marple-Horvat 1987; Beloozerova et al. 2010; Beloozerova & Sirota 1993; DiGiovanna et al. 2016) et d'autres tâches de locomotion de précision (Beloozerova & Sirota 1986b; Drew 1988; Lavoie & Drew 2002; Widajewicz, Kably & Drew 1994). Par ailleurs, une augmentation marquée du taux et de l'amplitude de la décharge neuronale dans plus de la moitié des cellules du CM a été décrite lorsque les chats se déplaçaient sur une échelle horizontale. Au cours de la même expérience, des enregistrements EMG ont démontré une augmentation parallèle de l'activité des muscles distaux (extenseurs du poignet, extenseur de la cheville) (Beloozerova et al. 2010; Beloozerova & Sirota 1993). Egalement, l'enjambement d'obstacles a été caractérisé par un changement dans la séquence

temporelle du recrutement des populations de neurones du CM précédant une modification dans la séquence du recrutement musculaire (Drew 1993; Widajewicz, Kably & Drew 1994).

De petites adaptations dans les excursions angulaires peuvent être à l'origine d'importants changements dans la trajectoire du pied (Drew, Prentice & Schepens 2004; Escalona et al. 2017). Bien que les trajectoires fussent d'aspects similaires entre les tâches, une amplitude verticale accrue ainsi qu'un soulèvement plus abrupt du pied lors de la phase de balancement étaient notables sur le LTM (Fig. 9). Il se pourrait que l'amplitude augmentée soit due à la flexion accrue de tout le membre postérieur gauche lors de la phase de balancement. Par ailleurs, les rats effectuaient leur soulèvement du pied sur le LTM à une position verticale légèrement plus basse que sur le tapis ordinaire en raison d'une petite rotation du pied autour du barreau tout au long de la phase d'appui. Ce phénomène, combiné à l'étroite distance entre les barreaux et à la vitesse imposée, peut avoir été perçu par les rats comme une situation dans laquelle la patte devait être rapidement levée au-dessus de la courroie du tapis afin d'éviter de heurter le barreau suivant, similairement à ce qui survient lors d'évitement d'obstacles (Lavoie, McFadyen & Drew 1995). Comme des changements dans les valeurs articulaires proximales seront nécessairement responsables des plus grandes variations dans l'élévation du membre, l'augmentation des vitesses angulaires de la hanche et du genou au cours de la sous-phase F provoquerait un soulèvement initial du pied selon une pente beaucoup plus verticale (Fig. 9). Dans les tâches d'obstacles, la flexion rapide du genou était en effet responsable de l'élévation adéquate et prompte du membre, et était corrélée à une augmentation de l'activation neuronale dans le CM (Drew 1988; McFadyen, Lavoie & Drew 1999; Widajewicz, Kably & Drew 1994).

1.3. Adaptation de la coordination articulaire sur le LTM

Les cyclogrammes complètent les graphiques d'excursions angulaires et fournissent des informations importantes sur les modifications de la coordination de paires d'articulations au sein d'un seul membre (Pereira et al. 2006; Thota et al. 2005). Il est ainsi possible de voir que le couplage articulaire a subi une réorganisation importante sur le LTM, et plus particulièrement au cours d'E2 (Fig. 10). En effet, la locomotion sur l'échelle horizontale ainsi que dans d'autres tâches de précision telles que la préhension, la marche en arrière ou l'évitement d'obstacles, nécessitent une restructuration spécifique des synergies musculaires afin d'adapter adéquatement la trajectoire du membre (Buford & Smith 1990; DiGiovanna et al. 2016; Hermer-Vazquez et al. 2004; Krouchev & Drew 2013). Cette réorganisation s'effectue entre autre via une modification du timing du

recrutement musculaire (Drew 1993; Krouchev, Kalaska & Drew 2006; McFadyen, Lavoie & Drew 1999). De plus, les ajustements de synergie musculaire résulteraient de changements du patron de décharges des neurones du CM, tels que le timing de la décharge maximale par rapport au cycle locomoteur (Krouchev & Drew 2013; Lavoie, McFadyen & Drew 1995; Yakovenko, Krouchev & Drew 2011). Les signaux descendants des structures supra-spinales comme le CM seraient transmis aux interneurons du CPG produisant la synergie de base, afin que les modifications soient intégrées dans le patron locomoteur pour éviter de perturber l'équilibre de l'animal (Buford & Smith 1990; Desrochers et al. 2018; Krouchev, Kalaska & Drew 2006). Toutefois, ce contrôle supra-spinal s'effectuerait pas-à-pas selon les informations sensorielles, ce qui expliquerait la variabilité accrue dans la coordination que nous avons observé sur le LTM par rapport au FTM. En effet, le FTM étant une tâche où peu de perturbations ont lieu, peu d'ajustements ont à être apportés au patron locomoteur de base. À l'inverse, l'échelle constitue un milieu beaucoup plus demandant où toute perte d'équilibre, tout glissement, contact ou soulèvement légèrement inadéquat doit absolument être corrigé. Cette correction dépend nécessairement de la perturbation encourue, ce qui expliquerait la variabilité notée sur les cyclogrammes. Similairement, l'analyse des synergies musculaires lors de perturbations de la marche chez des patients ont démontré que les changements dans le timing de recrutement musculaire dépendaient de la perturbation encourue (Chvatal & Ting 2012).

1.4. Support en tripède favorisé sur le LTM illustre la modification de la coordination inter-membres

Le choix des appuis et du couplage des pattes sur le sol varie en fonction de la tâche motrice afin d'accroître la stabilité (Hildebrand 1980; Thota et al. 2005). Cette stabilité se retrouve maximale grâce à un support avec quatre pieds au sol et minimale avec un support de seulement deux pieds (Hildebrand 1980). Comme mentionné précédemment, la présence des barreaux nécessitait que les rates placent le membre postérieur ipsilatéral à la position occupée par le membre antérieur sur le LTM, par opposition au FTM où le membre postérieur était placé légèrement derrière la patte antérieure. Ce changement de comportement signifiait nécessairement que soit les rates soulevaient leur patte antérieure avant le contact du membre postérieur afin de libérer le barreau visé, soit que la patte arrière était placée latéralement par rapport à celle antérieure si les deux membres étaient simultanément sur le même barreau. Nous favorisons la première explication

puisque nous avons montré une survenue plus précoce des soulèvements des pattes antérieures sur le LTM, de sorte que le contact du membre postérieur survenait toujours après le soulèvement de la patte antérieure (Fig. 11). Ce changement de coordination a inévitablement entraîné des changements dans les appuis, avec la diminution marquée des appuis quadrupèdes au profit du bipède controlatéral et du tripède postérieur. De plus, nous émettons l'hypothèse que l'augmentation du support en tripède postérieur sur le LTM constitue un mécanisme permettant d'optimiser l'équilibre si jamais le contact de la patte antérieure se retrouvait inadéquat pour le support de poids (observation faite au cours de cette étude; (Bolton et al. 2006; Metz & Whishaw 2002).

Les barreaux du LTM ont nécessité que le pas se fasse plus en avant de la hanche, avec une flexion accrue des articulations distales (cheville et du MTP). Egalement, la variabilité de la coordination articulaire du membre postérieur se retrouvait augmentée en plus d'une dissociation des articulations du genou et de la cheville par rapport au MTP. Enfin, la contrainte spatiale des barreaux s'est accompagnée d'une réorganisation de la coordination inter-membre, avec un décalage des cycles de marche des membres antérieurs survenant plus tôt par rapport au cycle du membre postérieur gauche. Ces changements ont permis de préserver la longueur du pas et la proportion des sous-phases du cycle tout en visant adéquatement les barreaux. Cette observation fait écho à la notion selon lesquelles la cinématique du membre entier est préservée par le biais de modifications de la cinématique articulaire (Escalona et al. 2017).

2. Cinématique suite à la lésion corticale

Lors de la locomotion sur le FTM ou sur le sol, quelle que soit l'espèce, les enregistrements neuronaux au sein du CM ont montré une décharge à caractère phasique (Armstrong & Drew 1984a; Beloozerova et al. 2010; Beloozerova & Sirota 1985; DiGiovanna et al. 2016; Miri et al. 2017; Widajewicz, Kably & Drew 1994). Comme mentionné dans l'introduction, il est connu depuis longtemps que la lésion de la CST ou du CM n'empêche pas la locomotion sur un sol plat (Chambers & Liu 1957; Eidelberg 1981; Liddell & Phillips 1944). Toutefois, la présence de cette décharge phasique du CM lors de la locomotion « classique » laisse suggérer que la lésion du CM pourrait bel et bien engendrer des déficits locomoteurs, bien que probablement subtils. En effet, bien que l'inactivation

réversible de la CFA chez la souris n'empêche pas la marche sur tapis roulant plat, elle induit tout de même de subtils changements d'activité musculaire (Miri et al. 2017)

L'étude de la biomécanique du mouvement permettrait également d'identifier le développement de stratégies compensatoires suite à une lésion du SNC (Antonow-Schlorke, Ehrhardt & Knieling 2013 2006, Cummings et al., 2007, Metz et al., 2005; Levin 2014). Cela a été démontré dans des tâches de préhension chez le rongeur (Farr et al., 2006 ; Metz et al., 2005), où la performance aux tests fonctionnels (« end point measures ») étaient préservées mais le patron moteur était profondément altéré avec l'émergence d'une nouvelle stratégie.

Nous avons ainsi étudié la cinématique de la marche après une lésion corticale. Par ailleurs, la comparaison des déficits cinématiques, pour les mêmes rats, sur une tâche simple (FTM) et une tâche complexe (LTM) permet d'identifier la contribution précise du CM dans la locomotion de précision.

2.1. Étendues des lésions corticales par l'ET-1

Le but de cette étude était d'investiguer le rôle du CM dans la locomotion grâce au modèle de lésion par l'endothéline-1. Nos lésions ont été limitées au cortex, avec seulement un léger dommage au corps calleux (Fig. 12). L'absence de dommage apparent au niveau des structures sous corticales permet de confirmer que les déficits locomoteurs observés sont uniquement attribuables à la lésion du cortex. Egalement, le fait que l'atteinte du corps calleux soit très limitée, à l'exception d'un animal, suggère que les déficits ne seraient pas non plus attribuables à l'interruption des fibres de cette structure.

Enfin, nos lésions étaient d'un volume moyen de $16,65 \text{ mm}^3$, et s'étendaient en ventral sur toute la profondeur corticale, soit environ 1,7 mm. Ceci laisse penser qu'en termes de superficie corticale, nous avons endommagé une aire moyenne d'environ $9,8 \text{ mm}^2$. La RPP dans le CM a été décrite entre $2,6 \text{ mm}^2$ par Delcour et collaborateurs (2014), 4 mm^2 par Gioanni et Lamarche (1985). Il semble ainsi très probable que nous ayons détruit la totalité de la RPP par notre protocole. Cette estimation amène également à envisager la possibilité que d'autres aires corticales aient pu être atteintes, comme les représentations de la patte antérieure ou du tronc en rostral ou encore les aires somatosensorielles en caudales, et contribuer aux déficits observés.

2.2. Conservation des paramètres de base du cycle

Nous ne rapportons aucun changement ni dans la durée du pas ni dans la longueur, que ce soit lorsque les animaux marchent sur le FTM ou sur le LTM. Dans une autre étude de lésion corticale chez le rat (Delcour et al. 2014), ces paramètres étaient cependant augmentés suite à un décalage en caudal de la position du pied au soulèvement par rapport à la hanche. Ces déficits perduraient à travers toute la période de récupération. Un important point à mentionner est l'importante variabilité interindividuelle présente dans cette dernière étude, due à la présence de niveaux de sévérité de déficits locomoteurs différents, alors que notre groupe était plus homogène. Il faut également noter qu'en concordance avec nos résultats, d'autres études de lésion du CM chez la souris ou le rat n'affectaient pas non plus la longueur du pas (Perrot 2010; Ueno & Yamashita 2011).

2.3. Déficit d'initiation de la phase de balancement

Le CM est principalement reconnu pour son rôle dans le contrôle de la transition entre la phase d'appui et la phase de balancement (Courtine et al. 2005; DiGiovanna et al. 2016; Rho, Lavoie & Drew 1999; Widajewicz, Kably & Drew 1994), ou il intervient en mettant fin au recrutement des muscles extenseurs et en initiant l'activité des muscles fléchisseurs. En effet, cette période de transition correspond à la survenue de la décharge maximale des neurones du CM autant chez le rat que chez le chat (Armstrong & Drew 1984a; Beloozerova & Sirota 1993; DiGiovanna et al. 2016). De plus, la stimulation du CM à tout moment réinitialise le cycle de marche en amorçant la phase de balancement du membre controlatéral chez le chat (Armstrong & Drew 1985a; Drew 1988; Rho, Lavoie & Drew 1999). En concordance avec ces observations, les études de lésion corticales ou pyramidales ont démontré un déficit d'initiation de la phase de balancement. En effet chez le chat, la lésion de la CST s'accompagnait d'un retard dans le recrutement du fléchisseur du genou à l'origine de la perturbation de la phase de balancement (Jiang & Drew 1996). Chez le singe, le rat ou encore la souris, le décalage en caudal de la position du pied au soulèvement suite à la lésion du CM se traduisait alors par l'hyperextension du MTP sur le FTM (Courtine et al. 2005; Delcour et al. 2014; Ueno & Yamashita 2011). Bien que nous ne voyions pas de différence statistiquement significative pour la position du pied relativement à la hanche lors du soulèvement sur le FTM, nous avons noté une tendance à ce que cet événement soit retardé suite à la lésion. Également, nos animaux présentaient cette hyperextension du MTP à la transition entre la phase d'appui et balancement.

Nous avons constaté le même genre de déficits sur le LTM, mais c'est uniquement sur ce tapis que ce déficit est resté majeur pendant toute la période de récupération. Concordant avec cette observation, il a été montré chez le rat et le chat que le pic d'activité neuronale dans le CM survenant lors de la transition entre la phase d'appui et celle de balancement est encore plus important au cours d'une tâche d'obstacle ou d'une tâche d'échelle, afin de permettre une activation musculaire adéquatement coordonnée pour soulever le pied au bon moment (Beloozerova & Sirota 1993; DiGiovanna et al. 2016; Widajewicz, Kably & Drew 1994). Ces résultats électrophysiologiques tendent à supporter le déficit observé d'initiation de la transition vers la phase de balancement suite à la lésion du CM, rôle qui ne semble pas être compensé par une autre structure tout au long de la récupération sur le LTM contrairement au FTM. Il faut cependant noter que les déficits d'initiation de la phase de balancement sont intrinsèquement limités sur le LTM par la présence des barreaux. En effet, passé une certaine position du pied par rapport à la hanche, le pied va éventuellement tomber du barreau sur lequel il est posé.

2.4. Altération marquée des excursions angulaires sur le LTM

Le CM encoderait principalement les changements à apporter à l'activité musculaire afin de d'adapter la trajectoire du membre à une tâche. En effet, la lésion corticale a induit d'importants changements au niveau des excursions angulaires sur le LTM (Fig. 16), beaucoup plus importants que ce qui a été rapporté sur le FTM (Delcour et al. 2014). Conformément avec le rôle du CM comme facilitateur de l'activité des fléchisseurs et inhibiteur des extenseurs (Armstrong & Drew 1985a, 1985b; Kato, Takamura & Fujimori 1964; Lundberg & Voorhoeve 1962), ainsi qu'à l'hyper-extension du membre observée sur le FTM suite à une lésion corticale chez le singe et le chat (Courtine et al. 2005; Eidelberg 1981; Laursen & Wiesendanger 1966a; Liddell & Phillips 1944), les profils angulaires montraient une perte de flexion articulaire distale (cheville et MTP) dès le 3^e jour suite à la lésion sur le LTM. Si l'importante flexion sur le LTM notée à l'état intact au cours de d'E2 et E3 avait pour but d'abaisser le centre de gravité, le déficit de flexion engendré par la lésion pourrait être responsable d'une instabilité accrue au cours de la période de récupération et rendrait ainsi la performance sur l'échelle beaucoup plus difficile. Ce déficit pourrait également indiquer une participation du CM dans le support de poids. Egalement, bien qu'il y ait une tendance vers le retour à la normale des profils angulaires notamment pour la cheville et le genou, un déficit de flexion tendait à persister au 28^e jour suivant la lésion. Ce déficit chronique laisse sous-entendre que le rôle du CM au niveau de la balance

entre fléchisseurs et extenseurs sur le LTM n'est compensé que très partiellement par une autre structure.

Toutefois les excursions angulaires et la trajectoire du pied sur le LTM au cours de la sous-phase E1 demeuraient en grandes parties préservées suite à la lésion. L'activité des muscles extenseurs de la hanche, du genou et de la cheville au cours de la sous-phase E1, donc précédant le contact du pied au sol, permet de ralentir le membre puis de l'étendre vers le sol (Beloozerova & Sirota 1993; Engberg & Lundberg 1969; Orlovsky 1972c; Widajewicz, Kably & Drew 1994). La conservation des angles articulaires pendant E1 pourrait ainsi constituer un mécanisme permettant d'assurer une configuration appropriée du membre pour effectuer un contact permettant une mise en charge. Notamment, la dorsiflexion du pied au cours d'E1 se traduit par un « crochet » sur la représentation de la trajectoire du pied (Escalona et al. 2017), qui était conservé chez tous nos rats suite à la lésion et permettrait que le contact se fasse bien sur la surface plantaire. Il est possible que cette fonction de préparation du contact ne soit pas prise en charge par le CM puisqu'immédiatement après la lésion aucun changement n'était notable. Supportant cette théorie, l'absence de modifications EMG lors d'expériences de perte d'appui au sol juste avant le contact suggèrent que l'activité des muscles extenseurs immédiatement avant le contact ne serait pas modifiée par les commandes supra-spinales chez le chat (Gorassini et al. 1994). Concordant également avec ces observations, l'inactivation du MC chez des chats placés sur une échelle horizontale ou sur un tapis roulant avec des obstacles n'induisait pas de modifications de la trajectoire immédiatement avant le contact (Friel, Drew & Martin 2007).

La mobilité articulaire du MTP (Fig. 16) était réduite à tous les délais sur le LTM, indiquant clairement une perte de contrôle des extrémités suite à la lésion corticale, déficit qui n'était pas visible sur le FTM. Ceci correspondrait en effet à la contribution préférentielle du CM au contrôle de la musculature distale comme l'ont démontré les études de micro stimulation chez le rat (Gioanni & Lamarche 1985; Neafsey et al. 1986). Egalement, cette perte de contrôle de la musculature distale semble se manifester particulièrement dans des conditions de marche nécessitant un haut degré de précision.

2.5. Coordination intra-membre altérée suite à la lésion corticale sur le LTM

Le contrôle des synergies musculaires est un autre rôle du CM qui a été décrit plusieurs fois à travers la littérature (DiGiovanna et al. 2016; Jiang & Drew 1996; Ueno & Yamashita 2011). Nous

n'avons observé que peu de changements au niveau de la coordination intra-membre suite aux lésions corticales sur le FTM, un résultat qui pourrait expliquer l'absence de changements majeurs dans la trajectoire du pied au cours de la phase de balancement. Ces observations laissent ainsi suggérer que la présence du CM n'est pas nécessaire à la coordination articulaire lors de la marche sur un tapis roulant plat, et que le patron de base pourrait ainsi être produit par d'autres structures comme les réseaux spinaux (Rossignol, Dubuc & Gossard 2006) ou encore par le RN par le biais de la RST (Jiang & Drew 1996).

Cependant, dans le contexte du LTM des changements majeurs, telle qu'une importante variabilité ainsi que l'indépendance des articulations du genou et de la cheville par rapport au MTP, survenaient suite à la lésion corticale (Fig. 17). Le CM semble ainsi être un acteur important dans le contrôle du couplage intra-membre au cours des tâches de précision. Similairement à nos résultats sur le LTM, des lésions interrompant les voies motrices descendantes chez des patients et des singes induisent des changements dans les synergies musculaires du membre inférieur lors de la marche (Coscia et al. 2015; Courtine et al. 2005; Den Otter et al. 2007; Olney & Richards 1996; Peters et al. 2016).

De plus, il a été préalablement mentionné que le CM aurait un rôle primordial dans la coordination intra-membre au moment de l'initiation de la phase de balancement afin d'adéquatement soulever le pied du sol (Belanger et al. 1996; Courtine et al. 2005; Jiang & Drew 1996; Zmysłowski et al. 1993). La traînée du pied observée sur tapis roulant plat suite aux lésions corticales dans diverses espèces est ainsi le résultat d'une coordination articulaire inadéquate au sein du membre. Cependant, bien que la coordination articulaire sur le LTM ait elle aussi été altérée par la lésion corticale, il faut noter que dans notre étude, la patte ne pouvait pas être traînée à cause de la présence des barreaux. En effet, passé une certaine position par rapport à la hanche, le pied tombait automatiquement du barreau sur lequel il était posé. En revanche et en concordance avec les études citées, les cyclogrammes sur le LTM ont révélé une augmentation nette de la variabilité dans la coordination au sein de la patte postérieure gauche lors de la transition entre les phases d'appui et de balancement.

3. Performance qualitative sur le LTM : comparaison avec la performance sur les échelles horizontales

3.1. Avant lésion corticale

En plus de l'évaluation cinématique approfondie qui apportait des informations sur l'exécution du mouvement, nous avons voulu évaluer la capacité globale des animaux à se déplacer sur l'échelle. Nous avons développé pour ce faire une nouvelle échelle de notation de la capacité des rats à marcher sur le LTM après une lésion corticale. Pour les animaux intacts, la grande majorité des contacts ont été bien réalisés (Fig. 18), tout comme sur l'échelle horizontale (Antonow-Schlorke, Ehrhardt & Knieling 2013; Gensel et al. 2006; Metz & Whishaw 2002; Riek-Burchardt et al. 2004; Webb & Muir 2003). Nous rapportons cependant plus d'erreurs (jusqu'à 10% du nombre total de contacts) par rapport aux études utilisant des échelles horizontales classiques (1 à 3 % des contacts seulement). La première explication possible est que nous avons choisi de construire notre propre grille de notation en nous concentrant sur la précision du contact et la manière dont il était réalisé, alors que la grille de Metz et Whishaw (2002) qui est celle la plus largement utilisée est davantage axée sur le glissement et le remplacement du pied. Une autre explication pour cette différence serait la contrainte supplémentaire liée à la vitesse de notre tapis roulant. En effet, lorsque les rats étaient libres de choisir leur propre vitesse sur l'échelle horizontale, ils tendaient à progresser sur les barreaux plus lentement que ce qu'ils ne faisaient au sol (Bolton et al. 2006; Garnier, Falempin & Canu 2008; Metz & Whishaw 2002). La vélocité accrue favoriserait la survenue de faux pas, autant chez l'animal intact que celui lésé, car le besoin de précision est plus élevé.

3.2. Après lésion corticale

Tout comme ce que nous avons observé avec le LTM, les protocoles de lésion du CM ou de la CST induisaient également une augmentation des fautes ou des glissements des membres postérieurs sur l'échelle horizontale (Antonow-Schlorke, Ehrhardt & Knieling 2013; Bolton et al. 2006; Farr et al. 2006). Pourtant, même si après ces lésions des déficits persistaient, la majorité des contacts étaient encore effectuées correctement, suggérant que le CM ne serait pas le seul acteur impliqué dans le contact de précision (Farr et al. 2006; Gensel et al. 2006; Metz & Whishaw 2002; Riek-Burchardt et al. 2004). Similairement à ce qui a été vu chez les rats, l'inactivation du MC chez les chats placés sur une échelle horizontale induisait des placements hypermétriques de la patte affectée (Friel,

Drew & Martin 2007). Toutefois ce défaut de placement du pied n'était pas parallèle à un déficit au niveau de la trajectoire du pied, suggérant que le CM serait plus responsable de la spécification de l'ampleur du mouvement à produire en réponse à un stimulus visuel précis, que du contrôle de la trajectoire en fin de phase de balancement.

L'évolution dans le temps des déficits rapportés dans la littérature est très variable en ce qui concerne les lésions du CM dans la locomotion de précision (c.-à-d. La marche sur l'échelle). Suite à une lésion du CM chez le rat, les déficits des membres postérieurs avaient disparus dans une étude (Antonow-Schlorke, Ehrhardt & Knieling 2013) mais étaient encore présents jusqu'à 3-6 mois après la lésion dans une autre étude (Metz & Whishaw 2002). Le même genre de lésion chez la souris s'accompagnait de déficits présents jusqu'à 28 jours suivant la lésion (Farr et al. 2006). Un autre modèle de lésion, cette fois ci de la CST au niveau cervical, chez le rat induisait des déficits du membre postérieur perdurant 6 semaines après lésion (Muir et al. 2007). Dans toutes ces études, les déficits ont été évalués avec le même système de notation, mais les fibres motrices étaient interrompues de différentes manières. La variabilité des lésions pourrait ainsi expliquer cette divergence de récupération, puisque certains protocoles pourraient également avoir endommagé d'autres structures, induisant un effet exponentiel sur les déficits. En effet, un contrôle déficitaire du membre antérieur suite à la destruction de la RPA pourrait rendre la marche sur l'échelle plus complexe, et expliquerait les déficits prolongés observés par Metz et Whishaw (2002), le groupe de Farr (2006), et celui de Muir (2007). S'il est difficile d'exclure une quelconque atteinte de la RPA chez nos animaux, il demeure peu probable qu'elle ait entièrement été détruite chez toute notre cohorte. Ceci laisse suggérer que les déficits chroniques moins importants dans notre étude pourraient être attribuables à cette différence d'étendue de lésion au niveau des régions motrices. Un second point serait l'étendue des lésions à d'autres structures cérébrales. L'atteinte ischémique par notre protocole était limitée au cortex, permettant ainsi d'attribuer le décours temporel des déficits à la lésion corticale uniquement, et non à une atteinte additionnelle de structures sous-corticales. Les déficits durables des groupes d'Antonow-Schlorke (2013) et de Muir (2007) peuvent s'expliquer par le fait que d'autres structures ont également été endommagées, comme le corps calleux dans le premier cas (lésion corticale photothrombotique) et les faisceaux rubrospinal et réticulospinal dans le second (lésion du tractus dorsolatéral).

4. Parallèles entre cinématique et performance sur les barreaux : récupération versus compensation

La majorité des tests comportementaux actuellement employés chez le rat évaluent la récupération fonctionnelle après un ACV en tant que mesures fonctionnelles (« endpoint mesures »). Le Montoya, les tâches d'escalier ou même la tâche consistant à atteindre une seule friandise démontrent d'importants déficits moteurs au niveau des membres antérieurs lors des trois premières semaines suite à une lésion corticale ou pyramidale, suivis de déficits légers mais persistants à long terme (Bouet et al. 2007; Mansoori et al. 2014; Whishaw et al. 1993). En effet, les rongeurs développent rapidement des stratégies compensatoires avec l'apparition de nouveaux mouvements de préhension, permettant une récupération progressive de la performance (Liu et al. 2010; Metz, Antonow-Schlorke & Witte 2005; Whishaw et al. 1993). A l'inverse, les tests comme le gridwalk et l'échelle horizontale évaluent davantage les capacités locomotrices que les capacités de préhension. Les déficits maximaux après lésion corticale sont également observés dans la période aigue, suivis par une récupération progressive jusqu'au niveau pré-lésion en un mois (Ding et al. 2002; Napieralski, Banks & Chesselet 1998; Riek-Burchardt et al. 2004; Soblosky et al. 1997). Certains groupes ont signalé l'émergence de stratégies alternatives sur l'échelle, lors d'études de vidéos image-par-image, afin de mener à bien la tâche. Par exemple, des contacts étaient effectués au niveau du talon (par opposition à un contact normal sur les coussinets et les phalanges proximales), ou bien encore le membre postérieur contactait un autre barreau que celui où la patte antérieure était placée (Bolton et al. 2006; Farr et al. 2006; Metz, Antonow-Schlorke & Witte 2005; Metz & Whishaw 2002). Ces comportements ne survenaient pas avant la lésion, indiquant qu'il s'agit bien de stratégies compensatoires. En effet, la récupération motrice correspond à la « restauration normale des mouvements » (Whishaw 2000). La compensation comportementale, à l'inverse, est généralement définie comme « la capacité à atteindre un objectif en substituant les capacités de mouvement restantes aux mouvements perdus » et survient fréquemment suite à des lésions du SNC (Levin 2014; Whishaw 2000; Whishaw et al. 1991).

L'étude en parallèle de la cinématique et de la performance globale sur le LTM semble également indiquer que la récupération progressive de la performance sur l'échelle surviendrait grâce au développement de stratégies compensatrices individuelles. En effet, plusieurs paramètres cinématiques affichaient des changements maximaux (par rapport à l'état intact) non pas immédiatement après la lésion, mais une à deux semaines plus tard. Par exemple, les déficits initiaux (3^e jour) pour une articulation donnée peuvent être une sur-extension, progressant en sur-flexion

pendant la phase de récupération au lieu de revenir aux valeurs de base ou de rester en extension (par exemple la hanche ou la MTP, Fig. 16). De manière similaire, si la réduction de mobilité du MTP était visible immédiatement après la lésion, elle progressait encore entre le 14^e et le 28^e jour suivant la lésion. Similairement, les cyclogrammes démontraient une progressive indépendance du genou et de la cheville par rapport au MTP au cours de la récupération. La lésion corticale induisant une perte de contrôle précis de l'articulation du MTP, il est possible d'imaginer qu'une stratégie de compensation serait de limiter l'utilisation de cette articulation et de compenser par les articulations plus proximales, telles que le genou et la cheville. Dans l'ensemble, ces modifications tardives du patron cinématique correspondraient plus à des phénomènes de compensation que de récupération à proprement parler. De plus, l'amélioration de la performance globale et la progression des différents types de fautes pendant la période de récupération survenaient en même temps que ces changements de cinématique. Le LTM semble ainsi être un outil permettant de faire la distinction entre récupération et compensation dans la locomotion de précision.

5. Mécanismes neuronaux possiblement impliqués dans la marche sur le FTM et le LTM

5.1. Contribution du CPG

Les lésions du CM ont induit des déficits transitoires et modestes mais bel et bien présents dans la marche sur le FTM, confirmant l'implication du CM dans la production d'un patron de marche classique. Toutefois, l'absence de déficits majeurs indique également que d'autres structures sont fortement impliquées dans cette production du mouvement chez le rat. Une forte implication du CPG est plus que probable puisqu'un patron locomoteur peut être produit suite à une spinalisation isolant totalement le CPG des influences descendantes et ne conservant que les influences sensorielles (Alluin, Delivet-Mongrain & Rossignol 2015; Alluin et al. 2011). Supportant également cette hypothèse, la stimulation épидurale ou intra-spinale de la moelle épinière chez le chat permet la production d'un patron de marche coordonné (Barthélemy, Leblond & Rossignol 2007; Musienko et al. 2012). Cependant, les déficits que nous avons observés sur le FTM suite à une lésion corticale étaient cependant bien moindres que ceux rapportés suite à une lésion spinale (toujours chez le rat), très probablement parce que les autres voies de contrôle descendantes étaient épargnées par nos lésions.

5.2. Voies réticulo- et vestibulo-spinales

Parmi celles-ci, mentionnons en premier le système descendant médian qui aurait un rôle dans le maintien de la posture, en recrutant les muscles extenseurs pour obtenir le tonus minimal nécessaire à la marche, et dans la coordination inter-membre (Brustein & Rossignol 1998; Matsuyama & Drew 2000; Takakusaki 2013). Les noyaux vestibulaires et la formation réticulée sont caractérisés par une décharge phasique en fonction du cycle locomoteur (Drew, Dubuc & Rossignol 1986; Matsuyama & Drew 2000). Les noyaux vestibulaires sont particulièrement actifs au cours de la phase d'appui, avec une activité reliée à celle des muscles extenseurs (Matsuyama & Drew 2000; Orlovsky 1972b, 1972c). La stimulation de ce noyau induit une augmentation de l'activité des extenseurs tandis que son ablation cause une perte d'équilibre avec un déficit d'activité des extenseurs (Bach & Magoun 1947; Orlovsky 1972c). La formation réticulée a une activité qui est reliée à celle des muscles extenseurs et fléchisseurs (Drew, Dubuc & Rossignol 1986; Matsuyama & Drew 2000). La stimulation de cette région produit des mouvements multi-articulaires pour les différents membres, autant contra- que ipsi-latéraux (Drew, Dubuc & Rossignol 1986; Drew & Rossignol 1990a; Takakusaki et al. 2016). Sa lésion induit d'importants changements dans la coordination inter-membre, notamment pour le couplage entre les membres antérieurs et patte postérieures (Bem et al. 1995; Górska et al. 1995). Les lésions de ces voies descendantes perturbent le contrôle de la musculature proximale ainsi que l'équilibre, avec des déficits importants qui ne permettent de faire que seulement quelques pas consécutifs (Brustein & Rossignol 1998; Lawrence & Kuypers 1968), déficits qui ne sont pas observés suite aux lésions du système latéral (Delcour et al. 2014; Jiang & Drew 1996; Lawrence & Kuypers 1968).

La séparation des tâches entre les systèmes latéraux et médiaux pour le contrôle moteur permet d'expliquer que nos animaux étaient tout à fait capables de se déplacer sur le FTM après une lésion du CM. L'intégrité des voies médiales dans notre modèle permettrait de conserver un contrôle de la musculature axiale et proximale ainsi que du couplage inter-membre, l'animal conservant ainsi l'équilibre nécessaire à se déplacer sur le tapis roulant (Drew & Rossignol 1990a; Lawrence & Kuypers 1968).

5.3. Voies rubro- et cortico-spinales

Le système latéral serait plus concerné avec le contrôle de la musculature distale et la transition entre les phases du cycle (Jiang & Drew 1996; Lawrence & Kuypers 1968). Le CM semble avoir un rôle spécifique à jouer lors de la transition entre les phases, puisque qu'il s'agit d'un déficit

demeurant non-compensé suite à la lésion corticale. En effet, la stimulation du NR, des noyaux vestibulaires ou de la formation réticulée s'avère incapable d'induire la fin de la période d'appui au profit de la période de balancement comme il est possible de le faire avec le CM (Bretzner & Drew 2005; Orlovsky 1972c). Comme mentionné dans l'introduction, le CM et le NR auraient un rôle redondant au niveau de la musculature distale dans la locomotion sur tapis plat, expliquant les faibles déficits observés dans notre étude. En effet, la comparaison de l'activité neuronale du CM et du NR au cours de la locomotion simple a montré une importante similitude dans les décharges (Hermer-Vazquez et al. 2004; Lavoie & Drew 2002; Orlovsky 1972a). Également, les lésions isolées du CM et du NR produisent des déficits locomoteurs similaires sur un tapis plat. Toutefois, la combinaison des deux lésions cause des déficits importants dans l'utilisation du membre affecté, illustrant bien la redondance de ces deux systèmes (Lawrence & Kuypers 1968).

Puisque les déficits de cinématique et de performance sont différents sur le LTM suite à la lésion du CM, les structures cérébrales impliquées dans la marche sur tapis échelle ne sont fort probablement pas les mêmes que pour le tapis plat (Zorner et al. 2010). À l'inverse de ce qui a été discuté pour la locomotion classique, la redondance entre le système cortical et le rubral n'existerait pas ou tout du moins serait moindre dans des tâches motrices nécessitant une précision importante. En effet, sur le tapis avec obstacle les neurones rubraux montraient plusieurs pics d'activation au cours d'un même cycle par opposition à l'unique pic d'activité des neurones corticaux (Lavoie & Drew 2002). Similairement, les tâches de préhension montrent une modification de l'activité neuronale du NR et du CM par rapport à de la locomotion classique, et que ces changements ne sont pas les mêmes pour les deux structures. Les neurones corticaux augmentaient leur décharge au début et à la fin du mouvement, tandis que la décharge maximale des neurones rubraux survenait au milieu du mouvement (Hermer-Vazquez et al. 2004). Similairement, des lésions isolées du CM et du NR causent des déficits moteurs différents au niveau de la préhension (Whishaw, Gorny & Sarna 1998). Ces résultats laissent sous-entendre que les deux structures encoderaient différents aspects complémentaires nécessaires à la bonne exécution du mouvement précis (Rho, Lavoie & Drew 1999). Dans une tâche de préhension comme sur une échelle horizontale, la double lésion induisait une augmentation des déficits chez l'animal par rapport à des lésions isolées (Webb & Muir 2003; Whishaw, Gorny & Sarna 1998). Ces résultats suggèrent ainsi que les tâches de précision comme le LTM nécessitent une contribution spécifique du CM, expliquant la survenue de déficits plus marqués

chez nos rats sur le LTM que le FTM. Il serait intéressant d'évaluer si une certaine redondance persiste toutefois lors de la marche de précision en lésant simultanément le NR et le CM.

6. Hypothèses sur les corrélats neuronaux pouvant sous-tendre la récupération

Parmi les déficits chroniques observés chez les patients ayant subi un ACV, l'hémiplégie, la spasticité motrice, les troubles de coordination musculaire, les difficultés de l'équilibre et un contrôle moteur faible, soulignent le besoin de thérapies de réadaptation optimisées (Jang 2010; Mayo et al. 1999). En effet, plus de 6 mois suite à l'AVC, 30% des patients ne sont toujours pas capables de se déplacer de façon autonome, et même parmi ceux ayant regagné une certaine autonomie fonctionnelle, nombreux sont ceux qui présentent des déficits résiduels importants au niveau de l'équilibre et de la vitesse (Altenburger et al. 2013; Jang 2010; Olsen 1990; Ovbiagele & Nguyen-Huynh 2011; Roger et al. 2011).

Pour réduire ces séquelles à long terme, il faut optimiser les stratégies de traitements et les protocoles de réadaptation. Toutefois, il est tout d'abord essentiel de comprendre les mécanismes en jeu dans la récupération spontanée de la locomotion (Carmichael et al. 2005; McNeal et al. 2010; Nudo 1999; Peters et al. 2018). La récupération d'une fonction après une lésion du SNC est médiée par un réarrangement de la connectivité et/ou de la fonction des structures cérébrales (Dancause et al. 2005; Dijkhuizen et al. 2003a; Nowak et al. 2009). Ainsi, la récupération de la locomotion de précision observée sur le LTM peut être influencée par la plasticité des structures supra-spinales et spinales. En outre, l'émergence de stratégies individuelles observées dans les profils cinématiques suggère que les structures impliquées peuvent subir différentes plasticités, plus ou moins adaptées (Alaverdashvili & Whishaw 2013). Cette section se veut une discussion des structures possiblement impliquées dans la récupération de la marche sur le LTM, bien que les expériences du présent travail ne puissent y répondre.

6.1. Implication du cortex

6.1.1. Contralésionnel

Chez le rat, la récupération du contrôle des membres antérieurs dans les tâches de précision suite à un ACV a été largement corrélée aux modifications du CM contralésionnel (Biernaskie & Corbett 2001; Jones & Schallert 1992; Stroemer, Kent & Hulsebosch 1995). Ces

modifications étaient anatomiques telles que l'augmentation des densités dendritiques, ainsi que fonctionnelles dans les cartes motrices avec l'émergence de la production de mouvements ipsilatéraux (Axelson et al. 2013; Biernaskie & Corbett 2001; Jones & Schallert 1992; Stroemer, Kent & Hulsebosch 1995). Ces dernières pourraient par ailleurs survenir grâce aux modifications synaptiques. Des études de stimulation neuronale et d'imagerie cérébrale montrent une réorganisation similaire du CM contralésionnel pour les membres postérieurs, chez le rat et l'humain (Axelson et al. 2013; Jang et al. 2005; Miyai et al. 2003). Cette réorganisation semble être déclenchée par la perte de l'inhibition transcallosale réciproque, à l'origine de modifications de l'excitabilité neurale dans le cortex intact (Boroojerdi, Diefenbach & Ferbert 1996; Bütefisch et al. 2008; Cicinelli et al. 2003; Manganotti et al. 2002; Murase et al. 2004). La même théorie de désinhibition a également été suggérée pour expliquer que des mouvements du membre parétique pouvaient être produits à partir du CM intact, grâce au recrutement des fibres de la CST non croisées qui devenaient ainsi stimulables suite à la perte d'inhibition chez le rat (Brus-Ramer, Carmel & Martin 2009; Dijkhuizen et al. 2001). Un phénomène similaire a par ailleurs été décrit chez des patients (Ago et al. 2003; Gerloff et al. 2006). La plasticité peut également se produire au niveau de la moelle épinière chez le rat, puisqu'il a déjà été montré que les fibres de la CST descendantes non affectées par la lésion pouvaient arboriser vers les motoneurones spinaux dénervés, afin de rétablir le contrôle de la patte antérieure (Bachmann et al. 2014; Lee et al. 2004; McNeal et al. 2010; Zai et al. 2009).

L'utilité de la réorganisation du cortex contralésionnel pour la récupération motrice est toujours l'objet d'un débat autant chez les rongeurs que chez l'humain (Cramer & Crafton 2006; Cramer et al. 2006; Nowak et al. 2009; Touvykine et al. 2016). Pour le rat, l'activation corticale bilatérale ou l'implication du CM contralésionnel dans une tâche de préhension est corrélée à une moins bonne performance, alors que l'inhibition du CM contralésionnel améliore la récupération (Allred, Cappellini & Jones 2010; Mansoori et al. 2014; Napieralski, Banks & Chesselet 1998). Les théories soutenant l'activation préjudiciable de l'hémisphère intact reposent sur le concept de concurrence inter hémisphérique susmentionné. En effet, l'importance de l'inhibition transcallosale du CM non affecté sur son homologue endommagé a été corrélée à la gravité des déficits moteurs (Charalambous, Bowden & Adkins 2016; Nowak et al. 2009). Cette plasticité néfaste a également été démontrée pour le membre inférieur chez les patients, étant donné que l'invalidité de la jambe était corrélée à l'importance de l'activation contralésionnelle du CM (Enzinger et al. 2008; Jayaram et al. 2012; Miyai et al. 2003).

6.1.2. Périlésionnel

La plasticité corticale n'est pas limitée qu'à l'hémisphère sain, puisque la zone infarctée présente également une synaptogenèse avec un remodelage dendritique important, et est recrutée pour la production de mouvement après un ACV autant dans les modèles de rats (Brown et al. 2009; Carmichael et al. 2005; McNeal et al. 2010; Stroemer, Kent & Hulsebosch 1995). De manière similaire, il a été démontré toujours chez le rat que la RPP au sein du CM réorganisait ses projections après une lésion de la RPA, avec l'apparition de connexions fonctionnelles sur les motoneurones cervicaux de la moelle épinière qui sous tendaient l'amélioration de la préhension (Castro-Alamancos & Borrel 1995; Starkey et al. 2012). Chez des singes entraînés avec des tâches de préhension suite à une lésion ischémique de M1, la représentation de la main réapparaît dans les zones motrices contrôlant normalement les articulations du coude et de l'épaule (Nudo et al. 1996), l'importance de cette ré-émergence corrélant avec la récupération. L'inactivation par stimulation trans-crânienne des régions péri-lésionnelles induit en effet un déficit de mobilité des doigts chez les patients (Werhahn et al. 2003). Une activation corticale ipsilésionnelle similaire a également été décrite lors de la récupération locomotrice chez l'humain (Luft et al. 2005).

Afin de concilier ces observations avec celles mentionnées pour le cortex contralésionnel, il a été proposé dans le cas du rat que le site de plasticité soit influencé par l'étendue de la lésion corticale. La plasticité ipsilésionnelle semble en effet être plus souvent visible quand l'infarctus est de petite taille, alors que les lésions plus étendues déclenchent principalement une réorganisation du CM contralésionnel (Dijkhuizen et al. 2003b; Touvykine et al. 2016). Puisque nous avons détruit toute la RPP dans le CM, nos lésions seraient des lésions « extensives » qui déclencheraient plutôt une réorganisation des régions motrices contralésionnelles. Ceci a été investigué dans une étude d'ICMS réalisée par notre laboratoire. Toutefois, un mois après la lésion de la RPP du CM, aucune réorganisation de l'hémisphère contralésionnel n'était visible (Delcour et al, unpublished data). Cependant, le facteur temporel vient également s'ajouter à celui de la taille de la lésion. En effet, un transfert de l'implication du cortex contralésionnel au début de la phase de récupération vers le cortex ipsilésionnel aux stades ultérieurs associé avec l'amélioration de la performance a été montré chez les rats (Dijkhuizen et al. 2001; Dijkhuizen et al. 2003a) et des patients (Cuadrado et al. 1999; Marshall et al. 2000). En effet, une nette diminution de la densité dendritique a été notée dans les

premières semaines suivant une occlusion vasculaire chez les rongeurs (souris et rats) pour évoluer par la suite vers des densités supra-normales avec une récupération progressive de la fonction du membre parétique (Brown et al. 2009; Brown, Wong & Murphy 2008; Ito et al. 2006; Mostany et al. 2010). Considérant que le même phénomène pourrait survenir pour les membres inférieurs, des changements transitoires dans les cartes motrices de l'hémisphère contralésionnel auraient pu disparaître au moment où l'étude d'ICMS a été conduite. Cette possibilité pourrait être investiguée en implantant de manière chronique des électrodes dans le CM contralésionnel pour effectuer des expériences d'ICMS à différents moments de la récupération. Il serait alors possible d'évaluer si 1) des mouvements ipsilatéraux peuvent être obtenus à un quelconque moment de la récupération; 2) si cela est le cas, si la plasticité de la carte motrice est belle et bien transitoire; 3) et si cette plasticité transitoire correspond chronologiquement à l'amélioration de la performance et aux changements de cinématique. De plus, une inactivation réversible du CM contralésionnel par refroidissement quand des mouvements ipsilésionnels peuvent être évoqués pourrait nous indiquer si cette plasticité dans les cartes motrices est impliquée dans la récupération comportementale. L'augmentation des déficits du membre parétique suite à l'inactivation suggérerait que le CM contralésionnel contribue effectivement à la récupération locomotrice.

Néanmoins, une implication péri-lésionnelle ne semble pas non plus être le cas dans notre modèle. Cette même étude (Delcour et al, unpublished data) ne montrait pas non plus de réapparition du contrôle du membre postérieur dans la zone péri-lésionnelle à la fin de la période de récupération, semblable à ce qui a été démontré dans une étude sur la récupération du contrôle de la cheville chez des patients (Enzinger et al. 2008). Une fois de plus, il serait possible que le moment auquel l'évaluation par ICMS des cartes motrices a été conduite masque l'implication du cortex péri-lésionnel, si la réorganisation est belle et bien transitoire. Pourtant, comme le cortex ipsilésionnel semble être impliqué dans les étapes plus tardives de la récupération et que nos animaux avaient atteint leur plateau de performance au moment de l'expérience, cela semble peu probable.

6.2. Cortex prémoteur

D'autres structures motrices telles que des zones motrices supplémentaires ou des régions prémotrices peuvent également contribuer à la récupération. Ces structures présentent un accroissement de l'aire dédiée à représentation de la main après un infarctus (Touvykine et al. 2016), autant chez les rats que les singes ou les patients, ainsi qu'une activation amplifiée lors de tâches de

préhension (Enzinger et al. 2008; Gerloff et al. 2006; Luft et al. 2004) et une arborisation augmentée de leurs axones descendants (McNeal et al. 2010).

Si des informations similaires ont également été rapportées pour le contrôle des membres inférieurs chez des patients (Miyai et al. 2003; Peters et al. 2018), l'existence et le rôle d'une région prémotrice contrôlant le membre postérieur chez le rat demeure toujours un sujet de controverse. Certains auteurs ont signalé l'existence de cellules qui pourraient, lors d'une stimulation, déclencher des mouvements des membres postérieurs et que ces neurones projettent directement au renflement lombaire de la moelle épinière (Donoghue & Wise 1982; Neafsey et al. 1986; Neafsey, Hurley-Gius & Arvanitis 1986), mais ces résultats ne sont pas cohérents à travers la littérature. Bien que l'implication des régions prémotrices dans la récupération du contrôle du membre postérieur puisse être possible dans notre étude, elle reste encore très théorique à ce jour.

6.3. Informations par les membres antérieurs pour le contrôle des membres postérieurs

6.3.1. *Propriospinal*

Les neurones propriospinaux permettent l'interconnexion des segments de la moelle épinière pour le couplage des membres antérieurs et postérieurs (Brockett et al. 2013; Flynn et al. 2011; Juvin et al. 2012; Ruder, Takeoka & Arber 2016; Skinner et al. 1979). Ainsi, chez le rat et le chat la stimulation des afférences sensorielles du membre antérieur déclenche des réponses excitatrices des motoneurones des membres postérieurs (Aoki & McIntyre 1975; Miller, Reitsma & Van Der Meche 1973; Schomburg, Roesler & Meinck 1977; Shah et al. 2013). De manière similaire, une lésion thoracique cause une dissociation des membres antérieurs et postérieurs du rat lors de la locomotion tandis que la stimulation des neurones propriospinaux améliore la récupération suite à cette même lésion (Cowley et al. 2015; Juvin et al. 2012; Juvin, Simmers & Morin 2005).

Les neurones propriospinaux ont une capacité de remodelage étendue (Fenrich & Rose 2009; Shah et al. 2013; Zaporozhets, Cowley & Schmidt 2011) qui pourrait participer à la récupération fonctionnelle du contrôle du membre postérieur que nous rapportons après lésion corticale. Des études de lésions de la moelle épinière ont ainsi montré que les fibres transectées de la CST bourgeonnaient sur des neurones propriospinaux reliant les deux extrémités de la lésion, et que cette plasticité soutenait la récupération locomotrice en fournissant un relais aux informations corticales descendantes (Bareyre et al. 2004; Courtine et al. 2008; Deng et al. 2013; Diener & Bregman 1998).

Dans le même ordre d'idée, d'autres auteurs ont émis l'hypothèse que les mouvements de précision des pattes postérieures étaient fortement dépendants des signaux descendants du CPG cervical via les fibres propriospinales, et beaucoup plus indépendants des signaux supra-spinaux (Kanagal & Muir 2008). Ainsi, la capacité des rats à poser les pieds sur les barreaux d'échelle suite à une lésion du CM s'expliquerait par la communication des CPG entre eux par les voies propriospinales demeurant intactes. Dans ce modèle, le CPG des membres antérieurs recevrait directement les informations supra-spinales issues de la RPA du MC, et les relayerait par la suite au CPG lombaire via le propriospinal. Cette théorie est corroborée par l'observation faite sur les rats et précédemment rapportée selon laquelle des mouvements exploratoires sont observés sur l'échelle avec les membres antérieurs, mais jamais avec les membres postérieurs.

Néanmoins, la dépendance possible sur les membres antérieurs est limitée par d'autres observations. Bretzner et Drew ont montré chez le chat que la musculature des membres postérieurs ne dépend pas moins des influx supraspinaux que celle des membres antérieurs. Toujours chez le chat, Chambers et Liu dans un modèle de lésion corticale ont noté qu'un placement adéquat des membres antérieurs sur un barreau n'empêche pas l'échec du contact des membres postérieurs, observation que nous avons également effectuée. Bien que ces études concernent les chats, il est possible que ces observations s'appliquent également aux rats. Enfin, la connectivité propriospinale du rat présente des caractéristiques asymétriques dans lesquelles les neurones propriospinaux d'origine lombaire ont un effet plus marqué sur le CPG des membres antérieurs que l'inverse (Brockett et al. 2013; Juvin et al. 2012). Tous ces éléments tendent à réfuter la possibilité que des mouvements précis du membre postérieur soient effectués via les entrées des membres antérieurs.

6.3.2. Projections mixtes du CM

Même si les zones des neurones projetant au renflement lombaire de la moelle épinière et celle projetant au renflement cervical sont en grande partie séparées, il existe dans le cortex sensorimoteur du rat un certain chevauchement des deux régions fonctionnelles, avec l'existence de cellules projetant simultanément vers les deux renflements (Akintunde & Buxton 1992; Starkey et al. 2012). D'un point de vue fonctionnel, mais chez le chat, certains neurones du CM présentaient une décharge accrue au cours de tâches d'obstacles, lors de l'intervalle entre les adaptations du patron cinématique et musculaire du membre antérieur et celles du membre postérieur (Widajewicz, Kably & Drew 1994). Pourtant, la stimulation de ces cellules provoquait principalement des réponses

musculaires des membres postérieurs (Widajewicz, Kably & Drew 1994). Les auteurs ont ainsi suggéré que ces cellules intégreraient les informations afférentes de la patte antérieure afin d'adapter adéquatement l'activité des muscles des pattes postérieures (Widajewicz, Kably & Drew 1994). Dans l'ensemble, le rôle fonctionnel de ces doubles projections sur la moelle épinière demeure très peu exploré à ce jour, ce qui rend difficile de dire si elles peuvent être un acteur de la récupération locomotrice dans notre paradigme.

La contribution des informations issues des membres antérieurs par les neurones propriospinaux pourrait être évaluée en forçant les rats à n'utiliser que la locomotion bipède sur le LTM, avant et après lésion du CM. La marche en bipède supprimerait en effet les influx afférents du CPG de la patte antérieure. Elle peut être réalisée dans notre paradigme en ajoutant un barreau fixe à l'avant du tapis roulant et en entraînant les rats à produire des mouvements de membres postérieurs sur les barreaux tout en conservant les membres antérieurs posés sur la barre fixe. Si cela a déjà été fait pour la locomotion libre ou sur FTM (Ng et al. 2011; See & de Leon 2013; Wada et al. 2008), à notre connaissance, aucun groupe n'a étudié la locomotion bipède sur une échelle.

6.4. Structures sous corticales

Plusieurs autres voies neuronales descendantes telles que la réticulospinale, vestibulospinale et RST contribuent également à la locomotion (Lavoie & Drew 2002; Matsuyama & Drew 2000; Rho, Lavoie & Drew 1999). Parmi celles-ci la RST, et le noyau rouge (NR) qui en est à l'origine, est souvent suggérée comme probable candidat sous-tendant la récupération locomotrice après lésion du CM. Ce postulat se base sur l'observation que les neurones cortico- et rubro-spinal du chat et du rat ont des ramifications similaires et que leurs terminaisons synaptiques se chevauchent sur les interneurons spinaux (Kuchler et al. 2002; Orlovsky 1972a; Shinoda et al. 1988; Zmysłowski et al. 1993). Également, les neurones rubraux et corticaux du chat associés aux membres postérieures ont des patrons de décharge similaires lors de l'enjambement d'obstacles (Lavoie & Drew 2002). Globalement, le CM et le NR contribueraient ainsi tous deux à la modification de l'activité EMG nécessaire pour adapter la trajectoire du membre (Drew, Prentice & Schepens 2004; Lavoie & Drew 2002).

Également supportant le rôle du NR dans la récupération motrice, est l'observation de plasticité au sein de la structure suite à une lésion corticale. En effet, le patron de connectivité du NR passe d'une innervation exclusivement ipsilatérale à une innervation bilatérale à partir du CM après

un ACV et la structure subit une réorganisation intrinsèque autant chez les rongeurs que chez des patients (Chen et al. 2002; Lee et al. 2004; Omoto et al. 2010; Peters et al. 2018; Yeo & Jang 2010). Egalement, les axones de la RST du rat traversent la ligne médiane de la moelle épinière vers le côté dénervé par une lésion du CM pour améliorer les performances dans le test de gridwalk (Han et al. 2015; Omoto et al. 2010). Il est à noter que ces changements ont été corrélés par IRM (*diffusion tensor imaging*) à une amélioration de la fonction des membres inférieurs chez les patients (Peters et al. 2018). La redondance fonctionnelle des deux structures, associée à la plasticité observée dans les projections du NR, expliquerait l'absence de déficits majeurs sur le FTM après une lésion corticale autant chez le chat que le rat (Kanagal & Muir 2008; Martin, Cooper & Ghez 1993; Martin & Ghez 1988; Muir & Whishaw 2000), alors qu'après des lésions doubles (NR + CM) les déficits locomoteurs sont sévères et persistants sur le FTM (Evans & Ingram 1939; Lorincz & Fabre-Thorpe 1997). Cependant, la réalisation de mouvements précis nécessiterait cette fois l'intégrité des deux voies descendantes puisque leurs contributions respectives dans ce contexte seraient légèrement différentes (Schucht et al. 2002; Whishaw, Gorny & Sarna 1998). Ce chevauchement seulement partiel serait cohérent avec nos résultats, étant donné que les rats étaient toujours en mesure de marcher sur le LTM, peut-être par implication rubrale, mais que les performances en matière de précision étaient nettement réduites et que les déficits cinématiques perduraient. Un protocole de double-lésion (Martinez et al. 2011; Martinez, Delivet-Mongrain & Rossignol 2013) permettrait de déterminer si le NR participe effectivement à la récupération locomotrice sur l'échelle. Dans ce paradigme, une lésion complète de la représentation des membres postérieurs dans le CM serait réalisée. Une fois que les animaux auraient atteint le plateau de récupération comportemental (soit environ quatre semaines), une lésion ipsilatérale ultérieure du NR serait effectuée. La réémergence de déficits du membre parétique confirmerait que le NR contribue effectivement à la marche de précision suite à la perte d'influx du CM. Par contre, si peu de changements dans la performance du membre sont rapportés, la contribution de la structure à la récupération pourrait être écartée.

7. Automatisation du tapis

Une limitation à prendre en compte dans notre prototype, comme dans tout tapis roulant, est le fait qu'il peut déclencher une composante automatique de la marche ce qui diffère de l'échelle horizontale où la marche est entièrement spontanée. Lorsque la courroie se déplace indépendamment de l'animal, elle fournit un retour sensoriel passif qui peut à lui seul générer un

recul des membres patte postérieures, comme observés chez les animaux spinalisés sur un tapis roulant plat (Cowley et al. 2015; Forrester, Wheaton & Luft 2008; Juvin et al. 2012; Rossignol 2002). De plus, la courroie mobile va également déclencher une rétroaction proprioceptive passive des muscles et des articulations, des informations qui sont suffisamment puissantes pour induire la marche (Frigon & Rossignol 2006a). Enfin, soutenant la composante automatique de la marche sur tapis roulant, des études comparant l'activité des neurones du CM lors de la marche au sol et sur un tapis roulant (deux tâches locomotrices mais une avec une vitesse imposée et un retour sensoriel dynamique intrinsèque) ont montré une activité corticale inférieure dans la première par rapport à la dernière (DiGiovanna et al. 2016). Même si cette limitation existe et doit être prise en compte, elle est compensée par le fait que l'utilisation d'un tapis de course offre la possibilité d'une analyse cinématique très précise, complète et reproductible sur de nombreux cycles.

Conclusion

Le LTM est une tâche locomotrice exigeante qui requière un contrôle précis sur les pieds afin de bien contacter les barreaux. Ce type de marche exige par rapport à celle sur le FTM de nombreux ajustements dans la cinématique des membres postérieurs pour permettre une bonne progression de l'animal. Ce prototype de tapis roulant nous a permis de montrer que l'intégrité de la RPP dans le CM est primordiale pour le contrôle des membres postérieurs dans la locomotion de précision. Dans ce contexte, seule une partie de ses fonctions peut être compensée par d'autres structures, laissant des déficits chroniques dans le contrôle du membre qui se traduisent par une difficulté accrue à se déplacer sur l'échelle. Les rates présentaient en effet, suite à une lésion de la RPP dans le CM, des déficits cinématiques additionnels et plus marqués que lorsque placés sur le FTM. Également, certains de ces déficits perduraient jusqu'à la fin de la période de récupération indiquant que certaines fonctions du CM dans la locomotion de précision n'étaient pas compensées par d'autres structures. Enfin, des stratégies de récupération semblaient apparaître et pourraient expliquer la récupération progressive de la performance des animaux. Le prototype du LTM représente ainsi un nouvel outil d'investigation de la contribution de diverses structures supra-spinales au contrôle du membre postérieur dans la locomotion de précision. Il pourrait également être utilisé pour investiguer les mécanismes de récupération impliqués suite à des lésions du SNC.

Références

Ago, T, Kitazono, T, Ooboshi, H, Takada, J, Yoshiura, T, Mihara, F, Ibayashi, S & Iida, M 2003, 'Deterioration of pre-existing hemiparesis brought about by subsequent ipsilateral lacunar infarction', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 74, no. 8, pp. 1152-3.

Akintunde, A & Buxton, DF 1992, 'Differential sites of origin and collateralization of corticospinal neurons in the rat: a multiple fluorescent retrograde tracer study', *Brain research*, vol. 575, no. 1, pp. 86-92.

Alaverdashvili, M & Whishaw, IQ 2013, 'A behavioral method for identifying recovery and compensation: hand use in a preclinical stroke model using the single pellet reaching task', *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 37, no. 5, pp. 950-67.

Allred, RP, Cappellini, CH & Jones, TA 2010, 'The "good" limb makes the "bad" limb worse: Experience-dependent interhemispheric disruption of functional outcome after cortical infarcts in rats', *Behavioral neuroscience*, vol. 124, no. 1, p. 124.

Alluin, O, Delivet-Mongrain, H & Rossignol, S 2015, 'Inducing hindlimb locomotor recovery in adult rat after complete thoracic spinal cord section using repeated treadmill training with perineal stimulation only', *Journal of Neurophysiology*, vol. 114, no. 3, pp. 1931-46.

Alluin, O, Karimi-Abdolrezaee, S, Delivet-Mongrain, H, Leblond, H, Fehlings, MG & Rossignol, S 2011, 'Kinematic study of locomotor recovery after spinal cord clip compression injury in rats', *Journal of Neurotrauma*, vol. 28, no. 9, pp. 1963-81.

Altenburger, PA, Dierks, TA, Miller, KK, Combs, SA, Van Puymbroeck, M & Schmid, AA 2013, 'Examination of sustained gait speed during extended walking in individuals with chronic stroke', *Archives of physical medicine and rehabilitation*, vol. 94, no. 12, pp. 2471-7.

Amos, A, Armstrong, DM & Marple-Horvat, DE 1987, 'A ladder paradigm for studying skilled and adaptive locomotion in the cat', *Journal of neuroscience methods*, vol. 20, no. 4, pp. 323-40.

Amos, A, Armstrong, DM & Marple-Horvat, DE 1990, 'Changes in the discharge patterns of motor cortical neurones associated with volitional changes in stepping in the cat', *Neurosciences Letters*, vol. 109, no. 1-2, pp. 107-12.

Andersson, O, Forssberg, H, Grillner, S & Wallen, P 1981, 'Peripheral feedback mechanisms acting on the central pattern generators for locomotion in fish and cat', *Canadian journal of physiology and pharmacology*, vol. 59, no. 7, pp. 713-26.

Andersson, O & Grillner, S 1983, 'Peripheral control of the cat's step cycle', *Acta Physiologica Scandinavica*, vol. 118, no. 3, pp. 229-39.

Andersson, O, Grillner, S, Lindquist, M & Zomlefer, M 1978, 'Peripheral control of the spinal pattern generators for locomotion in cat', *Brain research*, vol. 150, no. 3, pp. 625-30.

Antonow-Schlorke, I, Ehrhardt, J & Knieling, M 2013, 'Modification of the ladder rung walking task-new options for analysis of skilled movements', *Stroke Research and Treatment*, vol. 2013, p. 418627.

Aoki, M & McIntyre, AK 1975, 'Cortical and long spinal actions on lumbosacral motoneurons in the cat', *Journal of Physiology*, vol. 251, no. 3, pp. 569-87.

Armand, J 1982, 'The origin, course and terminations of corticospinal fibers in various mammals', *Progress in Brain Research*, vol. 57, pp. 329-60.

Armand, J & Kuypers, HGJM 1980, 'Cells of origin of crossed and uncrossed corticospinal fibers in the cat', *Experimental brain research*, vol. 40, no. 1, pp. 23-34.

Armstrong, DM 1986, 'Supraspinal contributions to the initiation and control of locomotion in the cat', *Progress in neurobiology*, vol. 26, no. 4, pp. 273-361.

Armstrong, DM 1988, 'The supraspinal control of mammalian locomotion', *Journal of Physiology*, vol. 405, pp. 1-37.

Armstrong, DM & Drew, T 1984a, 'Discharges of pyramidal tract and other motor cortical neurones during locomotion in the cat', *The Journal of Physiology*, vol. 346, no. 1, pp. 471-95.

Armstrong, DM & Drew, T 1984b, 'Locomotor-related neuronal discharges in cat motor cortex compared with peripheral receptive fields and evoked movements', *The Journal of Physiology*, vol. 346, no. 1, pp. 497-517.

Armstrong, DM & Drew, T 1985a, 'Electromyographic responses evoked in muscles of the forelimb by intracortical stimulation in the cat', *The Journal of Physiology*, vol. 367, no. 1, pp. 309-26.

Armstrong, DM & Drew, T 1985b, 'Forelimb electromyographic responses to motor cortex stimulation during locomotion in the cat', *The Journal of Physiology*, vol. 367, no. 1, pp. 327-51.

Armstrong, DM & Drew, T 1985c, 'Forelimb electromyographic responses to motor cortex stimulation during locomotion in the cat', *J Physiol*, vol. 367, pp. 327-51.

Armstrong, DM & Marple-Horvat, DE 1996, 'Role of the cerebellum and motor cortex in the regulation of visually controlled locomotion', *Canadian journal of physiology and pharmacology*, vol. 74, no. 4, pp. 443-55.

Asanuma, H 1981, 'Functional role of sensory inputs to the motor cortex', *Prog Neurobiol*, vol. 16, no. 3-4, pp. 241-62.

Axelsson, HW, Winkler, T, Flygt, J, Djupsjö, A, Hanell, A & Marklund, N 2013, 'Plasticity of the contralateral motor cortex following focal traumatic brain injury in the rat', *Restorative Neurology and Neuroscience*, vol. 31, no. 1, pp. 73-85.

Babalian, A, Liang, F & Rouiller, E 1993, 'Cortical influences on cervical motoneurons in the rat: recordings of synaptic responses from motoneurons and compound action potential from corticospinal axons', *Neuroscience research*, vol. 16, no. 4, pp. 301-10.

Bach, L & Magoun, H 1947, 'The vestibular nuclei as an excitatory mechanism for the cord', *Journal of Neurophysiology*, vol. 10, no. 5, pp. 331-7.

Bachmann, LC, Lindau, NT, Felder, P & Schwab, ME 2014, 'Sprouting of brainstem-spinal tracts in response to unilateral motor cortex stroke in mice', *Journal of Neuroscience*, vol. 34, no. 9, pp. 3378-89.

Bareyre, FM, Kerschensteiner, M, Raineteau, O, Mettenleiter, TC, Weinmann, O & Schwab, ME 2004, 'The injured spinal cord spontaneously forms a new intraspinal circuit in adult rats', *Nature neuroscience*, vol. 7, no. 3, pp. 269-77.

Barthélemy, D, Leblond, H & Rossignol, S 2007, 'Characteristics and mechanisms of locomotion induced by intraspinal microstimulation and dorsal root stimulation in spinal cats', *Journal of Neurophysiology*, vol. 97, no. 3, pp. 1986-2000.

Belanger, M, Drew, T, Provencher, J & Rossignol, S 1996, 'A comparison of treadmill locomotion in adult cats before and after spinal transection', *Journal of Neurophysiology*, vol. 76, no. 1, pp. 471-91.

Beloozerova, IN, Farrell, BJ, Sirota, MG & Prilutsky, BI 2010, 'Differences in movement mechanics, electromyographic, and motor cortex activity between accurate and nonaccurate stepping', *Journal of Neurophysiology*, vol. 103, no. 4, pp. 2285-300.

Beloozerova, IN & Sirota, MG 1985, 'Activity of neurons of the motosensory cortex during natural locomotion in the cat', *Neirofiziologija= Neurophysiology*, vol. 17, no. 3, pp. 406-8.

Beloozerova, IN & Sirota, MG 1986a, 'Activity of neurons of the motor-sensory cortex of the cat during natural locomotion while stepping over obstacles', *Neirofiziologija= Neurophysiology*, vol. 18, no. 4, pp. 546-9.

Beloozerova, IN & Sirota, MG 1986b, '[Activity of neurons of the motor-sensory cortex of the cat during natural locomotion while stepping over obstacles]', *Neirofiziologija*, vol. 18, no. 4, pp. 546-9.

Beloozerova, IN & Sirota, MG 1993, 'The role of the motor cortex in the control of accuracy of locomotor movements in the cat', *Journal of Physiology*, vol. 461, pp. 1-25.

Bem, T, Gorska, T, Majczyński, H & Zmysłowski, W 1995, 'Different patterns of fore-hindlimb coordination during overground locomotion in cats with ventral and lateral spinal lesions', *Experimental brain research*, vol. 104, no. 1, pp. 70-80.

Biernaskie, J & Corbett, D 2001, 'Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischemic injury', *Journal of Neuroscience*, vol. 21, no. 14, pp. 5272-80.

Biernaskie, J, Corbett, D, Peeling, J, Wells, J & Lei, H 2001, 'A serial MR study of cerebral blood flow changes and lesion development following endothelin-1-induced ischemia in rats', *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 46, no. 4, pp. 827-30.

Blaszczyk, J & Loeb, GE 1993, 'Why cats pace on the treadmill', *Physiology and Behavior*, vol. 53, pp. 501-.

Bohannon, RW 1989, 'Selected determinants of ambulatory capacity in patients with hemiplegia', *Clinical rehabilitation*, vol. 3, no. 1, pp. 47-53.

Bolliger, M, Blight, AR, Field-Fote, EC, Musselman, K, Rossignol, S, Barthélemy, D, Bouyer, L, Popovic, MR, Schwab, JM & Boninger, ML 2018, 'Lower extremity outcome measures: considerations for clinical trials in spinal cord injury', *Spinal cord*.

Bolton, DA, Tse, AD, Ballermann, M, Misiaszek, JE & Fouad, K 2006, 'Task specific adaptations in rat locomotion: runway versus horizontal ladder', *Behavioural brain research*, vol. 168, no. 2, pp. 272-9.

Bonazzi, L, Viaro, R, Lodi, E, Canto, R, Bonifazzi, C & Franchi, G 2013, 'Complex movement topography and extrinsic space representation in the rat forelimb motor cortex as defined by long-duration intracortical microstimulation', *Journal of Neuroscience*, vol. 33, no. 5, pp. 2097-107.

Borojerd, B, Diefenbach, K & Ferbert, A 1996, 'Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions', *Journal of the neurological sciences*, vol. 144, no. 1-2, pp. 160-70.

Bouet, V, Freret, T, Toutain, J, Divoux, D, Boulouard, M & Schumann-Bard, P 2007, 'Sensorimotor and cognitive deficits after transient middle cerebral artery occlusion in the mouse', *Experimental neurology*, vol. 203, no. 2, pp. 555-67.

Bouyer, L & Rossignol, S 1998, 'The Contribution of Cutaneous Inputs to Locomotion in the Intact and the Spinal Cat', *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 860, no. 1, pp. 508-12.

Bouyer, L & Rossignol, S 2003a, 'Contribution of cutaneous inputs from the hindpaw to the control of locomotion. I. Intact cats', *Journal of Neurophysiology*, vol. 90, no. 6, pp. 3625-39.

Bouyer, L & Rossignol, S 2003b, 'Contribution of Cutaneous Inputs From the Hindpaw to the Control of Locomotion. II. Spinal Cats', *Journal of Neurophysiology*, vol. 90, no. 6, pp. 3640-53.

Bretzner, F & Drew, T 2005, 'Contribution of the motor cortex to the structure and the timing of hindlimb locomotion in the cat: a microstimulation study', *Journal of Neurophysiology*, vol. 94, no. 1, pp. 657-72.

Brockett, EG, Seenan, PG, Bannatyne, BA & Maxwell, DJ 2013, 'Ascending and descending propriospinal pathways between lumbar and cervical segments in the rat: evidence for a substantial ascending excitatory pathway', *Neuroscience*, vol. 240, pp. 83-97.

Broderick, P, Horgan, F, Blake, C, Ehrensberger, M, Simpson, D & Monaghan, K 2018, 'Mirror therapy for improving lower limb motor function and mobility after stroke: A systematic review and meta-analysis', *Gait Posture*, vol. 63, pp. 208-20.

Brosamle, C & Schwab, ME 1997, 'Cells of origin, course, and termination patterns of the ventral, uncrossed component of the mature rat corticospinal tract', *Journal of Comparative Neurology*, vol. 386, no. 2, pp. 293-303.

Brown, CE, Aminoltejeri, K, Erb, H, Winship, IR & Murphy, TH 2009, 'In vivo voltage-sensitive dye imaging in adult mice reveals that somatosensory maps lost to stroke are replaced over weeks by new structural and functional circuits with prolonged modes of activation within both the peri-infarct zone and distant sites', *Journal of Neuroscience*, vol. 29, no. 6, pp. 1719-34.

Brown, CE, Li, P, Boyd, JD, Delaney, KR & Murphy, TH 2007, 'Extensive turnover of dendritic spines and vascular remodeling in cortical tissues recovering from stroke', *Journal of Neuroscience*, vol. 27, no. 15, pp. 4101-9.

Brown, CE, Wong, C & Murphy, TH 2008, 'Rapid morphologic plasticity of peri-infarct dendritic spines after focal ischemic stroke', *Stroke*, vol. 39, no. 4, pp. 1286-91.

Brown, LT 1971, 'Projections and termination of the corticospinal tract in rodents', *Experimental brain research*, vol. 13, no. 4, pp. 432-50.

Brown, LT 1974, 'Rubrospinal projections in the rat', *Journal of Comparative Neurology*, vol. 154, no. 2, pp. 169-87.

Brown, TG 1911, 'The intrinsic factors in the act of progression in the mammal', *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character*, vol. 84, no. 572, pp. 308-19.

Brown, TG 1914, 'On the nature of the fundamental activity of the nervous centres; together with an analysis of the conditioning of rhythmic activity in progression, and a theory of the evolution of function in the nervous system', *Journal of Physiology*, vol. 48, no. 1, pp. 18-46.

Brus-Ramer, M, Carmel, JB & Martin, JH 2009, 'Motor cortex bilateral motor representation depends on subcortical and interhemispheric interactions', *Journal of Neuroscience*, vol. 29, no. 19, pp. 6196-206.

Brustein, E & Rossignol, S 1998, 'Recovery of locomotion after ventral and ventrolateral spinal lesions in the cat. I. Deficits and adaptive mechanisms', *Journal of Neurophysiology*, vol. 80, no. 3, pp. 1245-67.

Buchan, AM, Xue, D & Slivka, A 1992, 'A new model of temporary focal neocortical ischemia in the rat', *Stroke*, vol. 23, no. 2, pp. 273-9.

Bucy, PC, Ladpli, R & Ehrlich, A 1966, 'Destruction of the pyramidal tract in the monkey. The effects of bilateral section of the cerebral peduncles', *Journal of Neurosurgery*, vol. 25, no. 1, pp. 1-23.

Buford, JA & Smith, JL 1990, 'Adaptive control for backward quadrupedal walking. II. Hindlimb muscle synergies', *Journal of Neurophysiology*, vol. 64, no. 3, pp. 756-66.

Buford, JA & Smith, JL 1993, 'Adaptive control for backward quadrupedal walking. III. Stumbling corrective reactions and cutaneous reflex sensitivity', *Journal of Neurophysiology*, vol. 70, no. 3, pp. 1102-14.

Bütefisch, CM, Weßling, M, Netz, J, Seitz, RJ & Hömberg, V 2008, 'Relationship Between Interhemispheric Inhibition and Motor Cortex Excitability in Subacute Stroke Patients', *Neurorehabilitation and neural repair*, vol. 22, no. 1, pp. 4-21.

Butt, SJ, Harris-Warrick, RM & Kiehn, O 2002, 'Firing properties of identified interneuron populations in the mammalian hindlimb central pattern generator', *Journal of Neuroscience*, vol. 22, no. 22, pp. 9961-71.

Butt, SJ & Kiehn, O 2003, 'Functional identification of interneurons responsible for left-right coordination of hindlimbs in mammals', *Neuron*, vol. 38, no. 6, pp. 953-63.

Canu, MH & Garnier, C 2009, 'A 3D analysis of fore- and hindlimb motion during overground and ladder walking: comparison of control and unloaded rats', *Experimental neurology*, vol. 218, no. 1, pp. 98-108.

Carmichael, ST, Archibeque, I, Luke, L, Nolan, T, Momiy, J & Li, S 2005, 'Growth-associated gene expression after stroke: evidence for a growth-promoting region in peri-infarct cortex', *Experimental neurology*, vol. 193, no. 2, pp. 291-311.

Casale, EJ, Light, AR & Rustioni, A 1988, 'Direct projection of the corticospinal tract to the superficial laminae of the spinal cord in the rat', *Journal of Comparative Neurology*, vol. 278, no. 2, pp. 275-86.

Castro-Alamancos, MA & Borrel, J 1995, 'Functional recovery of forelimb response capacity after forelimb primary motor cortex damage in the rat is due to the reorganization of adjacent areas of cortex', *Neuroscience*, vol. 68, no. 3, pp. 793-805.

Chambers, WW & Liu, CN 1957, 'Corticospinal tract of the cat: an attempt to correlate the pattern of degeneration with deficits in reflex activity following neocortical lesions', *Journal of Comparative Neurology*, vol. 108, no. 1, pp. 23-55.

Charalambous, CC, Bowden, MG & Adkins, DL 2016, 'Motor Cortex and Motor Cortical Interhemispheric Communication in Walking After Stroke: The Roles of Transcranial Magnetic Stimulation and Animal Models in Our Current and Future Understanding', *Neurorehabilitation and neural repair*, vol. 30, no. 1, pp. 94-102.

Chen, P, Goldberg, DE, Kolb, B, Lanser, M & Benowitz, LI 2002, 'Inosine induces axonal rewiring and improves behavioral outcome after stroke', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 99, no. 13, pp. 9031-6.

Chieffo, R, De Prezzo, S, Houdayer, E, Nuara, A, Di Maggio, G, Coppi, E, Ferrari, L, Straffi, L, Spagnolo, F, Velikova, S, Sessa, M, Comola, M, Zangen, A, Comi, G & Leocani, L 2014, 'Deep repetitive transcranial magnetic stimulation with H-coil on lower limb motor function in chronic stroke: a pilot study', *Archives of physical medicine and rehabilitation*, vol. 95, no. 6, pp. 1141-7.

Chvatal, SA & Ting, LH 2012, 'Voluntary and reactive recruitment of locomotor muscle synergies during perturbed walking', *Journal of Neuroscience*, vol. 32, no. 35, pp. 12237-50.

Cicinelli, P, Pasqualetti, P, Zaccagnini, M, Traversa, R, Oliveri, M & Rossini, PM 2003, 'Interhemispheric Asymmetries of Motor Cortex Excitability in the Postacute Stroke Stage', *Stroke*, vol. 34, no. 11, pp. 2653-8.

Cohen, MR & Newsome, WT 2004, 'What electrical microstimulation has revealed about the neural basis of cognition', *Current opinion in neurobiology*, vol. 14, no. 2, pp. 169-77.

Conway, BA, Hultborn, H & Kiehn, O 1987a, 'Proprioceptive input resets central locomotor rhythm in the spinal cat', *Experimental brain research*, vol. 68, no. 3, pp. 643-56.

Conway, BA, Hultborn, H & Kiehn, O 1987b, 'Proprioceptive input resets central locomotor rhythm in the spinal cat', *Exp Brain Res*, vol. 68, no. 3, pp. 643-56.

Coscia, M, Monaco, V, Martelloni, C, Rossi, B, Chisari, C & Micera, S 2015, 'Muscle synergies and spinal maps are sensitive to the asymmetry induced by a unilateral stroke', *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, vol. 12, no. 1, p. 39.

Courtine, G, Roy, RR, Raven, J, Hodgson, J, McKay, H, Yang, H, Zhong, H, Tuszynski, MH & Edgerton, VR 2005, 'Performance of locomotion and foot grasping following a unilateral thoracic corticospinal tract lesion in monkeys (*Macaca mulatta*)', *Brain*, vol. 128, no. Pt 10, pp. 2338-58.

Courtine, G, Song, B, Roy, RR, Zhong, H, Herrmann, JE, Ao, Y, Qi, J, Edgerton, VR & Sofroniew, MV 2008, 'Recovery of supraspinal control of stepping via indirect propriospinal relay connections after spinal cord injury', *Nature medicine*, vol. 14, no. 1, pp. 69-74.

Cowley, KC, MacNeil, BJ, Chopek, JW, Sutherland, S & Schmidt, BJ 2015, 'Neurochemical excitation of thoracic propriospinal neurons improves hindlimb stepping in adult rats with spinal cord lesions', *Exp Neurol*, vol. 264, pp. 174-87.

Cramer, SC & Crafton, KR 2006, 'Somatotopy and movement representation sites following cortical stroke', *Experimental brain research*, vol. 168, no. 1-2, pp. 25-32.

Cramer, SC, Shah, R, Juranek, J, Crafton, KR & Le, V 2006, 'Activity in the peri-infarct rim in relation to recovery from stroke', *Stroke*, vol. 37, no. 1, pp. 111-5.

Cuadrado, ML, Egido, JA, González-Gutiérrez, JL & Varela-De-Seijas, E 1999, 'Bihemispheric contribution to motor recovery after stroke: A longitudinal study with transcranial doppler ultrasonography', *Cerebrovascular diseases*, vol. 9, no. 6, pp. 337-44.

Cumberland Consensus Working, G, Cheeran, B, Cohen, L, Dobkin, B, Ford, G, Greenwood, R, Howard, D, Husain, M, Macleod, M, Nudo, R, Rothwell, J, Rudd, A, Teo, J, Ward, N & Wolf, S 2009, 'The future of restorative neurosciences in stroke: driving the translational research pipeline from basic science to rehabilitation of people after stroke', *Neurorehabilitation and neural repair*, vol. 23, no. 2, pp. 97-107.

Dancause, N, Barbay, S, Frost, SB, Plautz, EJ, Chen, D, Zoubina, EV, Stowe, AM & Nudo, RJ 2005, 'Extensive cortical rewiring after brain injury', *Journal of Neuroscience*, vol. 25, no. 44, pp. 10167-79.

Delcour, M, Delivet-Mongrain, H, Dancause, N & Rossignol, S 2014, 'Effects of specific unilateral lesion of the primary hindlimb motor cortex on treadmill locomotion in adult rats', paper presented to Society for Neuroscience, Washington.

Den Otter, AR, Geurts, ACH, Mulder, TH & Duysens, J 2007, 'Abnormalities in the temporal patterning of lower extremity muscle activity in hemiparetic gait', *Gait & posture*, vol. 25, no. 3, pp. 342-52.

Deng, LX, Deng, P, Ruan, Y, Xu, ZC, Liu, NK, Wen, X, Smith, GM & Xu, XM 2013, 'A novel growth-promoting pathway formed by GDNF-overexpressing Schwann cells promotes propriospinal axonal regeneration, synapse formation, and partial recovery of function after spinal cord injury', *Journal of Neuroscience*, vol. 33, no. 13, pp. 5655-67.

Desrochers, E, Harnie, J, Doelman, A, Hurteau, M & Frigon, A 2018, 'Spinal control of muscle synergies for adult mammalian locomotion', *The Journal of Physiology*.

Diener, PS & Bregman, BS 1998, 'Fetal spinal cord transplants support the development of target reaching and coordinated postural adjustments after neonatal cervical spinal cord injury', *Journal of Neuroscience*, vol. 18, no. 2, pp. 763-78.

DiGiovanna, J, Dominici, N, Friedli, L, Rigosa, J, Duis, S, Kreider, J, Beauparlant, J, van den Brand, R, Schieppati, M, Micera, S & Courtine, G 2016, 'Engagement of the Rat Hindlimb Motor Cortex across Natural Locomotor Behaviors', *Journal of Neuroscience*, vol. 36, no. 40, pp. 10440-55.

Dijkhuizen, RM, Ren, J, Mandeville, JB, Wu, O, Ozdag, FM, Moskowitz, MA, Rosen, BR & Finklestein, SP 2001, 'Functional magnetic resonance imaging of reorganization in rat brain after stroke', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 98, no. 22, pp. 12766-71.

Dijkhuizen, RM, Singhal, AB, Mandeville, JB, Wu, O, Halpern, EF, Finklestein, SP, Rosen, BR & Lo, EH 2003a, 'Correlation between brain reorganization, ischemic damage, and neurologic status after transient focal cerebral ischemia in rats: a functional magnetic resonance imaging study', *Journal of Neuroscience*, vol. 23, no. 2, pp. 510-7.

Dijkhuizen, RM, Singhal, AB, Mandeville, JB, Wu, O, Halpern, EF, Finklestein, SP, Rosen, BR & Lo, EH 2003b, 'Correlation between brain reorganization, ischemic damage, and neurologic status after transient focal cerebral ischemia in rats: a functional magnetic resonance imaging study', *Journal of Neuroscience*, vol. 23, no. 2, pp. 510-7.

Ding, Y, Zhou, Y, Lai, Q, Li, J, Park, H & Diaz, FG 2002, 'Impaired motor activity and motor learning function in rat with middle cerebral artery occlusion', *Behavioural brain research*, vol. 132, no. 1, pp. 29-36.

Domingo, Z, Bradley, JK, Blamire, AM, Brindle, K, Styles, P & Rajagopalan, B 2000, 'Diffusion weighted imaging and magnetic resonance spectroscopy in a low flow ischaemia model due to endothelin induced vasospasm', *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo*, vol. 13, no. 3, pp. 154-62.

Donoghue, JP & Wise, SP 1982, 'The motor cortex of the rat: cytoarchitecture and microstimulation mapping', *Journal of Comparative Neurology*, vol. 212, no. 1, pp. 76-88.

Drew, T 1988, 'Motor cortical cell discharge during voluntary gait modification', *Brain research*, vol. 457, no. 1, pp. 181-7.

Drew, T 1991, 'Visuomotor coordination in locomotion', *Current opinion in neurobiology*, vol. 1, no. 4, pp. 652-7.

Drew, T 1993, 'Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. I. Cells related to the forelimbs', *Journal of Neurophysiology*, vol. 70, no. 1, pp. 179-99.

Drew, T, Andujar, JE, Lajoie, K & Yakovenko, S 2008, 'Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking', *Brain research reviews*, vol. 57, no. 1, pp. 199-211.

Drew, T, Dubuc, R & Rossignol, S 1986, 'Discharge patterns of reticulospinal and other reticular neurons in chronic, unrestrained cats walking on a treadmill', *Journal of Neurophysiology*, vol. 55, no. 2, pp. 375-401.

Drew, T, Jiang, W, Kably, B & Lavoie, S 1996, 'Role of the motor cortex in the control of visually triggered gait modifications', *Canadian journal of physiology and pharmacology*, vol. 74, no. 4, pp. 426-42.

Drew, T, Jiang, W & Widajewicz, W 2002, 'Contributions of the motor cortex to the control of the hindlimbs during locomotion in the cat', *Brain research. Brain research reviews.*, vol. 40, no. 1-3, pp. 178-91.

Drew, T, Kalaska, J & Krouchev, N 2008, 'Muscle synergies during locomotion in the cat: a model for motor cortex control', *Journal of Physiology*, vol. 586, no. 5, pp. 1239-45.

Drew, T & Marigold, DS 2015, 'Taking the next step: cortical contributions to the control of locomotion', *Current opinion in neurobiology*, vol. 33, pp. 25-33.

Drew, T, Prentice, S & Schepens, B 2004, 'Cortical and brainstem control of locomotion', in *Progress in brain research*, Elsevier, vol. 143, pp. 251-61.

Drew, T & Rossignol, S 1984, 'Phase-dependent responses evoked in limb muscles by stimulation of medullary reticular formation during locomotion in thalamic cats', *Journal of Neurophysiology*, vol. 52, no. 4, pp. 653-75.

Drew, T & Rossignol, S 1987, 'A kinematic and electromyographic study of cutaneous reflexes evoked from the forelimb of unrestrained walking cats', *Journal of Neurophysiology*, vol. 57, no. 4, pp. 1160-84.

Drew, T & Rossignol, S 1990a, 'Functional organization within the medullary reticular formation of intact unanesthetized cat. I. Movements evoked by microstimulation', *Journal of Neurophysiology*, vol. 64, no. 3, pp. 767-81.

Drew, T & Rossignol, S 1990b, 'Functional organization within the medullary reticular formation of intact unanesthetized cat. II. Electromyographic activity evoked by microstimulation', *Journal of Neurophysiology*, vol. 64, no. 3, pp. 782-95.

Dum, RP & Strick, PL 1991, 'The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe', *Journal of Neuroscience*, vol. 11, no. 3, pp. 667-89.

Duysens, J & Pearson, KG 1976, 'The role of cutaneous afferents from the distal hindlimb in the regulation of the step cycle of thalamic cats', *Experimental brain research*, vol. 24, pp. 245-55.

Duysens, J & Pearson, KG 1980, 'Inhibition of flexor burst generation by loading ankle extensor muscles in walking cats', *Brain research*, vol. 187, no. 2, pp. 321-32.

Eidelberg, E 1981, 'Consequences of spinal cord lesions upon motor function, with special reference to locomotor activity', *Progress in neurobiology*, vol. 17, no. 3, pp. 185-202.

Engberg, I & Lundberg, A 1969, 'An Electromyographic Analysis of Muscular Activity in the Hindlimb of the Cat during Unrestrained Locomotion', *Acta Physiologica Scandinavica*, vol. 75, no. 4, pp. 614-30.

English, AW 1979, 'Interlimb coordination during stepping in the cat: an electromyographic analysis', *Journal of Neurophysiology*, vol. 42, no. 1 Pt 1, pp. 229-43.

Enzinger, C, Johansen-Berg, H, Dawes, H, Bogdanovic, M, Collett, J, Guy, C, Ropele, S, Kischka, U, Wade, D, Fazekas, F & Matthews, PM 2008, 'Functional MRI correlates of lower limb function in stroke victims with gait impairment', *Stroke*, vol. 39, no. 5, pp. 1507-13.

Escalona, M, Delivet-Mongrain, H, Kundu, A, Gossard, JP & Rossignol, S 2017, 'Ladder Treadmill: A Method to Assess Locomotion in Cats with an Intact or Lesioned Spinal Cord', *Journal of Neuroscience*, vol. 37, no. 22, pp. 5429-46.

Evans, BH & Ingram, WR 1939, 'The effects of combined red nucleus and pyramidal lesions in cats', *Journal of Comparative Neurology*, vol. 70, no. 3, pp. 461-76.

Farr, TD, Liu, L, Colwell, KL, Whishaw, IQ & Metz, GA 2006, 'Bilateral alteration in stepping pattern after unilateral motor cortex injury: a new test strategy for analysis of skilled limb movements in neurological mouse models', *Journal of Neurosciences Methods*, vol. 153, no. 1, pp. 104-13.

Fenrich, KK & Rose, PK 2009, 'Spinal Interneuron Axons Spontaneously Regenerate after Spinal Cord Injury in the Adult Feline', *The Journal of Neuroscience*, vol. 29, no. 39, pp. 12145-58.

Fluri, F, Schuhmann, MK & Kleinschnitz, C 2015, 'Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research', *Drug design, development and therapy.*, vol. 9, pp. 3445-54.

Flynn, JR, Graham, BA, Galea, MP & Callister, RJ 2011, 'The role of propriospinal interneurons in recovery from spinal cord injury', *Neuropharmacology*, vol. 60, no. 5, pp. 809-22.

Fonoff, ET, Pereira Jr, JF, Camargo, LV, Dale, CS, Pagano, RL, Ballester, G & Teixeira, MJ 2009, 'Functional mapping of the motor cortex of the rat using transdural electrical stimulation', *Behavioural brain research*, vol. 202, no. 1, pp. 138-41.

Forrester, LW, Wheaton, LA & Luft, AR 2008, 'Exercise-mediated locomotor recovery and lower-limb neuroplasticity after stroke', *Journal of rehabilitation research and development*, vol. 45, no. 2, pp. 205-20.

Forssberg, H 1979, 'Stumbling corrective reaction: a phase-dependent compensatory reaction during locomotion', *Journal of Neurophysiology*, vol. 42, no. 4, pp. 936-53.

Forssberg, H, Grillner, S & Halbertsma, J 1980, 'The locomotion of the low spinal cat I. Coordination within a hindlimb', *Acta Physiologica Scandinavica*, vol. 108, no. 3, pp. 269-81.

Forssberg, H, Grillner, S, Halbertsma, J & Rossignol, S 1980, 'The locomotion of the low spinal cat. II. Interlimb coordination', *Acta Physiologica Scandinavica*, vol. 108, no. 3, pp. 283-95.

Forssberg, H, Grillner, S & Rossignol, S 1977, 'Phasic gain control of reflexes from the dorsum of the paw during spinal locomotion', *Brain research*, vol. 132, no. 1, pp. 121-39.

Friel, KM, Drew, T & Martin, JH 2007, 'Differential Activity-Dependent Development of Corticospinal Control of Movement and Final Limb Position During Visually Guided Locomotion', *Journal of Neurophysiology*, vol. 97, no. 5, pp. 3396-406.

Frigon, A 2012, 'Central pattern generators of the mammalian spinal cord', *The Neuroscientist*, vol. 18, no. 1, pp. 56-69.

Frigon, A & Rossignol, S 2006a, 'Experiments and models of sensorimotor interactions during locomotion', *Biological cybernetics*, vol. 95, no. 6, pp. 607-27.

Frigon, A & Rossignol, S 2006b, 'Functional plasticity following spinal cord lesions', *Prog Brain Res*, vol. 157, pp. 231-60.

Futami, T, Shinod, Y & Yokota, J 1979, 'Spinal axon collaterals of corticospinal neurons identified by intracellular injection of horseradish peroxidase', *Brain research*, vol. 164, no. 1-2, pp. 279-84.

Fuxe, K, Kurosawa, N, Cintra, A, Hallström, Å, Goïny, M, Rosen, L, Agnati, LF & Ungerstedt, U 1992, 'Involvement of local ischemia in endothelin-1 induced lesions of the neostriatum of the anaesthetized rat', *Experimental brain research*, vol. 88, no. 1, pp. 131-9.

Garnier, C, Falempin, M & Canu, MH 2008, 'A 3D analysis of fore- and hindlimb motion during locomotion: comparison of overground and ladder walking in rats', *Behavioural brain research*, vol. 186, no. 1, pp. 57-65.

Gensel, JC, Tovar, CA, Hamers, FP, Deibert, RJ, Beattie, MS & Bresnahan, JC 2006, 'Behavioral and histological characterization of unilateral cervical spinal cord contusion injury in rats', *Journal of Neurotrauma*, vol. 23, no. 1, pp. 36-54.

Georgopoulos, AP & Grillner, S 1989, 'Visuomotor coordination in reaching and locomotion', *Science*, vol. 245, no. 4923, pp. 1209-10.

Gerloff, C, Bushara, K, Sailer, A, Wassermann, EM, Chen, R, Matsuoka, T, Waldvogel, D, Wittenberg, GF, Ishii, K, Cohen, LG & Hallett, M 2006, 'Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke', *Brain*, vol. 129, no. Pt 3, pp. 791-808.

Ghosh, A, Haiss, F, Sydekum, E, Schneider, R, Gullo, M, Wyss, MT, Mueggler, T, Baltes, C, Rudin, M & Weber, B 2010, 'Rewiring of hindlimb corticospinal neurons after spinal cord injury', *Nature neuroscience*, vol. 13, no. 1, p. 97.

Ghosh, S 1997, 'Identification of motor areas of the cat cerebral cortex based on studies of cortical stimulation and corticospinal connections', *Journal of Comparative Neurology*, vol. 380, no. 2, pp. 191-214.

Gioanni, Y & Lamarche, M 1985, 'A reappraisal of rat motor cortex organization by intracortical microstimulation', *Brain research*, vol. 344, no. 1, pp. 49-61.

Goldberger, ME 1977, 'Locomotor recovery after unilateral hindlimb deafferentation in cats', *Brain research*, vol. 123, no. 1, pp. 59-74.

Goldby, F & Kacker, GN 1963, 'A survey of the pyramidal system in the coypu rat, *Myocastor coypus*', *Journal of anatomy*, vol. 97, no. Pt 4, p. 517.

Gorassini, MA, Prochazka, A, Hiebert, GW & Gauthier, MJ 1994, 'Corrective responses to loss of ground support during walking. I. Intact cats', *Journal of Neurophysiology*, vol. 71, no. 2, pp. 603-10.

Górska, T, Ioffe, M, Zmysłowski, W, Bem, T, Majczyński, H & Mats, VN 1995, 'Unrestrained walking in cats with medial pontine reticular lesions', *Brain research bulletin*, vol. 38, no. 3, pp. 297-304.

Gorska, T, Majczyński, H, Bem, T & Zmysłowski, W 1993, 'Hindlimb swing, stance and step relationships during unrestrained walking in cats with lateral funicular lesion', *Acta neurobiologiae experimentalis*, vol. 53, no. 1, pp. 133-42.

Gravel, P, Tremblay, M, Leblond, H, Rossignol, S & de Guise, JA 2010, 'A semi-automated software tool to study treadmill locomotion in the rat: from experiment videos to statistical gait analysis', *Journal of neuroscience methods*, vol. 190, no. 2, pp. 279-88.

Grillner, S 1975, 'Locomotion in vertebrates: central mechanisms and reflex interaction', *Physiological reviews*, vol. 55, no. 2, pp. 247-304.

Grillner, S 1981, 'Control of locomotion in bipeds, tetrapods, and fish', *Comprehensive Physiology*, pp. 1179-236.

Grillner, S 2011, 'Neuroscience. Human locomotor circuits conform', *Science*, vol. 334, no. 6058, pp. 912-3.

Grillner, S & El Manira, A 2015, 'The intrinsic operation of the networks that make us locomote', *Current opinion in neurobiology*, vol. 31, pp. 244-9.

Grillner, S & Hongo, T 1972, 'Vestibulospinal effects on motoneurons and interneurons in the lumbosacral cord', *Progress in Brain Research*, vol. 37, pp. 243-62.

Grillner, S & Rossignol, S 1978, 'On the initiation of the swing phase of locomotion in chronic spinal cats', *Brain research*, vol. 146, no. 2, pp. 269-77.

Grillner, S & Wallen, P 1985, 'Central pattern generators for locomotion, with special reference to vertebrates', *Annual review in Neuroscience*, vol. 8, pp. 233-61.

Grillner, S, Wallen, P, Saitoh, K, Kozlov, A & Robertson, B 2008, 'Neural bases of goal-directed locomotion in vertebrates--an overview', *Brain research reviews*, vol. 57, no. 1, pp. 2-12.

Grillner, S & Zangger, P 1979, 'On the central generation of locomotion in the low spinal cat', *Experimental brain research*, vol. 34, no. 2, pp. 241-61.

Groos, WP, Ewing, LK, Carter, CM & Coulter, JD 1978, 'Organization of corticospinal neurons in the cat', *Brain research*, vol. 143, no. 3, pp. 393-419.

Guertin, PA, Angel, MJ, Perreault, MC & McCrear, DA 1995, 'Ankle extensor group I afferents excite extensors throughout the hindlimb during fictive locomotion in the cat', *The Journal of Physiology*, vol. 487, no. 1, pp. 197-209.

Halbertsma, JM 1983, 'The stride cycle of the cat: the modelling of locomotion by computerized analysis of automatic recordings', 521 thesis.

Hall, RD & Lindholm, EP 1974, 'Organization of motor and somatosensory neocortex in the albino rat', *Brain research*, vol. 66, no. 1, pp. 23-38.

Han, Q, Cao, C, Ding, Y, So, KF, Wu, W, Qu, Y & Zhou, L 2015, 'Plasticity of motor network and function in the absence of corticospinal projection', *Experimental neurology*, vol. 267, pp. 194-208.

Hebert, D, Lindsay, MP, McIntyre, A, Kirton, A, Rumney, PG, Bagg, S, Bayley, M, Dowlathshahi, D, Dukelow, S, Garnhum, M, Glasser, E, Halabi, M-L, Kang, E, MacKay-Lyons, M, Martino, R, Rochette, A, Rowe, S, Salbach, N, Semenko, B, Stack, B, Swinton, L, Weber, V, Mayer, M, Verrilli, S, DeVeber, G, Andersen, J, Barlow, K, Cassidy, C, Dilenge, M-E, Fehlings, D, Hung, R, Iruthayarajah, J, Lenz, L, Majnemer, A, Purtzki, J, Rafay, M, Sonnenberg, LK, Townley, A, Janzen, S, Foley, N & Teasell, R 2016, 'Canadian stroke best practice recommendations: Stroke rehabilitation practice guidelines, update 2015', *International Journal of Stroke*, vol. 11, no. 4, pp. 459-84.

Hermer-Vazquez, L, Hermer-Vazquez, R, Moxon, KA, Kuo, KH, Viau, V, Zhan, Y & Chapin, JK 2004, 'Distinct temporal activity patterns in the rat M1 and red nucleus during skilled versus unskilled limb movement', *Behavioural brain research*, vol. 150, no. 1-2, pp. 93-107.

Hildebrand, M 1980, 'The adaptive significance of tetrapod gait selection', *American Zoologist*, vol. 20, no. 1, pp. 255-67.

Histed, MH, Ni, AM & Maunsell, JHR 2013, 'Insights into cortical mechanisms of behavior from microstimulation experiments', *Progress in neurobiology*, vol. 103, pp. 115-30.

Hsu, A-L, Tang, P-F & Jan, M-H 2003, 'Analysis of impairments influencing gait velocity and asymmetry of hemiplegic patients after mild to moderate stroke', *Archives of physical medicine and rehabilitation*, vol. 84, no. 8, pp. 1185-93.

Hughes, PM, Anthony, DC, Ruddin, M, Botham, MS, Rankine, EL, Sablone, M, Baumann, D, Mir, AK & Perry, VH 2003, 'Focal lesions in the rat central nervous system induced by endothelin-1', *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, vol. 62, no. 12, pp. 1276-86.

Hummelsheim, H & Wiesendanger, M 1985, 'Is the hindlimb representation of the rat's cortex a 'sensorimotor amalgam'?', *Brain research*, vol. 346, no. 1, pp. 75-81.

Illert, M, Lundberg, A & Tanaka, R 1976, 'Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 1. Pyramidal effects on motoneurons', *Experimental brain research*, vol. 26, no. 5, pp. 509-19.

Ito, U, Kuroiwa, T, Nagasao, J, Kawakami, E & Oyanagi, K 2006, 'Temporal profiles of axon terminals, synapses and spines in the ischemic penumbra of the cerebral cortex: ultrastructure of neuronal remodeling', *Stroke*, vol. 37, no. 8, pp. 2134-9.

Jang, SH 2010, 'The recovery of walking in stroke patients: a review', *International Journal of rehabilitation research.*, vol. 33, no. 4, pp. 285-9.

Jang, SH, You, SH, Kwon, YH, Hallett, M, Lee, MY & Ahn, SH 2005, 'Cortical reorganization associated lower extremity motor recovery as evidenced by functional MRI and diffusion tensor tractography in a stroke patient', *Restorative Neurology and Neuroscience*, vol. 23, no. 5-6, pp. 325-9.

Jankowska, E & Edgley, S 1993, 'Interactions between pathways controlling posture and gait at the level of spinal interneurons in the cat', *Progress in Brain Research*, vol. 97, pp. 161-71.

Janzen, RWC, Speckmann, E-J, Caspers, H & Elger, CE 1977, 'Cortico-spinal connections in the rat. II. Oligosynaptic and polysynaptic responses of lumbar motoneurons to epicortical stimulation', *Experimental brain research*, vol. 28, no. 3, pp. 405-20.

Jayaram, G, Stagg, CJ, Esser, P, Kischka, U, Stinear, J & Johansen-Berg, H 2012, 'Relationships between functional and structural corticospinal tract integrity and walking post stroke', *Clinical Neurophysiology*, vol. 123, no. 12, pp. 2422-8.

Jiang, W & Drew, T 1996, 'Effects of bilateral lesions of the dorsolateral funiculi and dorsal columns at the level of the low thoracic spinal cord on the control of locomotion in the adult cat. I. Treadmill walking', *Journal of Neurophysiology*, vol. 76, no. 2, pp. 849-66.

Jones, TA & Schallert, T 1992, 'Overgrowth and pruning of dendrites in adult rats recovering from neocortical damage', *Brain research*, vol. 581, no. 1, pp. 156-60.

Jordan, LM, Pratt, CA & Menzies, JE 1979, 'Locomotion evoked by brain stem stimulation: occurrence without phasic segmental afferent input', *Brain research*, vol. 177, no. 1, pp. 204-7.

Jørgensen, HS, Nakayama, H, Raaschou, HO & Olsen, TS 1995, 'Recovery of walking function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study', *Archives of physical medicine and rehabilitation*, vol. 76, no. 1, pp. 27-32.

Juvin, L, Le Gal, JP, Simmers, J & Morin, D 2012, 'Cervicolumbar coordination in mammalian quadrupedal locomotion: role of spinal thoracic circuitry and limb sensory inputs', *Journal of Neuroscience*, vol. 32, no. 3, pp. 953-65.

Juvin, L, Simmers, J & Morin, D 2005, 'Propriospinal circuitry underlying interlimb coordination in mammalian quadrupedal locomotion', *Journal of Neuroscience*, vol. 25, no. 25, pp. 6025-35.

Kanagal, SG & Muir, GD 2008, 'Effects of combined dorsolateral and dorsal funicular lesions on sensorimotor behaviour in rats', *Experimental neurology*, vol. 214, no. 2, pp. 229-39.

Kato, M, Murakami, S, Yasuda, K & Hirayama, H 1984, 'Disruption of fore- and hindlimb coordination during overground locomotion in cats with bilateral serial hemisection of the spinal cord', *Neuroscience research*, vol. 2, no. 1-2, pp. 27-47.

Kato, M, Takamura, H & Fujimori, B 1964, 'Studies on effects of pyramid stimulation upon flexor and extensor motoneurons and gamma motoneurons', *The Japanese journal of physiology*, vol. 14, no. 1, pp. 34-44.

Kelly-Hayes, M, Beiser, A, Kase, CS, Scaramucci, A, D'Agostino, RB & Wolf, PA 2003, 'The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study', *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 12, no. 3, pp. 119-26.

Kriellaars, DJ, Brownstone, RM, Noga, BR & Jordan, LM 1994, 'Mechanical entrainment of fictive locomotion in the decerebrate cat', *Journal of Neurophysiology*, vol. 71, no. 6, pp. 2074-86.

Krouchev, N & Drew, T 2013, 'Motor cortical regulation of sparse synergies provides a framework for the flexible control of precision walking', *Frontiers in Computational neuroscience*, vol. 7, p. 83.

Krouchev, N, Kalaska, JF & Drew, T 2006, 'Sequential activation of muscle synergies during locomotion in the intact cat as revealed by cluster analysis and direct decomposition', *Journal of Neurophysiology*, vol. 96, no. 4, pp. 1991-2010.

Kuchler, M, Fouad, K, Weinmann, O, Schwab, ME & Raineteau, O 2002, 'Red nucleus projections to distinct motor neuron pools in the rat spinal cord', *Journal of Comparative Neurology*, vol. 448, no. 4, pp. 349-59.

Kunkel-Bagden, E, Dai, HN & Bregman, BS 1993, 'Methods to assess the development and recovery of locomotor function after spinal cord injury in rats', *Experimental neurology*, vol. 119, no. 2, pp. 153-64.

Kuypers, HGJM 1964, 'The descending pathways to the spinal cord, their anatomy and function', in *Progress in Brain Research*, Elsevier, vol. 11, pp. 178-202.

Langhorne, P, Bernhardt, J & Kwakkel, G 2011, 'Stroke rehabilitation', *The Lancet. Neurology*, vol. 377, no. 9778, pp. 1693-702.

Langhorne, P, Coupar, F & Pollock, A 2009, 'Motor recovery after stroke: a systematic review', *The Lancet. Neurology*, vol. 8, no. 8, pp. 741-54.

Langhorne, P, Sandercock, P & Prasad, K 2009, 'Evidence-based practice for stroke', *The Lancet. Neurology*, vol. 8, no. 4, pp. 308-9.

Laursen, AM & Wiesendanger, M 1966a, 'Motor deficits after transsection of a bulbar pyramid in the cat', *Acta Physiologica Scandinavica*, vol. 68, no. 1, pp. 118-26.

Laursen, AM & Wiesendanger, M 1966b, 'Pyramidal effect on alpha and gamma motoneurons', *Acta Physiologica Scandinavica*, vol. 67, no. 2, pp. 165-72.

Lavoie, S & Drew, T 2002, 'Discharge characteristics of neurons in the red nucleus during voluntary gait modifications: a comparison with the motor cortex', *Journal of Neurophysiology*, vol. 88, no. 4, pp. 1791-814.

Lavoie, S, McFadyen, B & Drew, T 1995, 'A kinematic and kinetic analysis of locomotion during voluntary gait modification in the cat', *Experimental brain research*, vol. 106, no. 1, pp. 39-56.

Lawrence, DG & Kuypers, HGJM 1968, 'The functional organization of the motor system in the monkey: II. The effects of lesions of the descending brain-stem pathways', *Brain*, vol. 91, no. 1, pp. 15-36.

Lee, JK, Kim, JE, Sivula, M & Strittmatter, SM 2004, 'Nogo receptor antagonism promotes stroke recovery by enhancing axonal plasticity', *Journal of Neuroscience*, vol. 24, no. 27, pp. 6209-17.

Levin, MF 2014, 'Understanding motor recovery and compensation in neurorehabilitation', in *Textbook of neural repair and rehabilitation*, Cambridge University Press, vol. Volume II, pp. 599-608.

Li, X-G, Florence, SL & Kaas, JH 1990, 'Areal distributions of cortical neurons projecting to different levels of the caudal brain stem and spinal cord in rats', *Somatosensory & motor research*, vol. 7, no. 3, pp. 315-35.

Liang, P, Moret, V, Wiesendanger, M & Rouiller, EM 1991, 'Corticomotoneuronal connections in the rat: evidence from double-labeling of motoneurons and corticospinal axon arborizations', *Journal of Comparative Neurology*, vol. 311, no. 3, pp. 356-66.

Liddell, EGT & Phillips, CG 1944, 'Pyramidal section in the cat', *Brain*, vol. 67, no. 1, pp. 1-9.

Liu, LY, Li, Y & Lamontagne, A 2018, 'The effects of error-augmentation versus error-reduction paradigms in robotic therapy to enhance upper extremity performance and recovery post-stroke: a systematic review', *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, vol. 15, no. 1, p. 65.

Liu, SB, Liu, YS, Li, DF, Fan, HT, Huai, JY, Guo, J, Wang, L, Liu, C, Zhang, P, Cui, Q, Jiang, WH, Cao, YC, Jiang, N, Sui, JH, Zhang, B & Zhou, J 2010, '[Relationship of motor deficits and imaging features in metastatic epidural spinal cord compression]', *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, vol. 90, no. 23, pp. 1606-8.

Lorincz, E & Fabre-Thorpe, M 1997, 'Effect of pairing red nucleus and motor thalamic lesions on reaching toward moving targets in cats', *Behavioral neuroscience*, vol. 111, no. 5, pp. 892-907.

Luft, AR, Forrester, L, Macko, RF, McCombe-Waller, S, Whittall, J, Villagra, F & Hanley, DF 2005, 'Brain activation of lower extremity movement in chronically impaired stroke survivors', *Neuroimage*, vol. 26, no. 1, pp. 184-94.

Luft, AR, Waller, S, Forrester, L, Smith, GV, Whittall, J, Macko, RF, Schulz, JB & Hanley, DF 2004, 'Lesion location alters brain activation in chronically impaired stroke survivors', *Neuroimage*, vol. 21, no. 3, pp. 924-35.

Lundberg, A & Voorhoeve, P 1962, 'Effects from the pyramidal tract on spinal reflex arcs', *Acta Physiologica Scandinavica*, vol. 56, no. 3-4, pp. 201-19.

Manganotti, P, Patuzzo, S, Cortese, F, Palermo, A, Smania, N & Fiaschi, A 2002, 'Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke', *Clinical Neurophysiology*, vol. 113, no. 6, pp. 936-43.

Mansoori, BK, Jean-Charles, L, Touvykine, B, Liu, A, Quessy, S & Dancause, N 2014, 'Acute inactivation of the contralesional hemisphere for longer durations improves recovery after cortical injury', *Experimental neurology*, vol. 254, pp. 18-28.

Marshall, C 1934, 'Experimental lesions of the pyramidal tract', *Archives of Neurology & Psychiatry*, vol. 32, no. 4, pp. 778-96.

Marshall, RS, Perera, GM, Lazar, RM, Krakauer, JW, Constantine, RC & DeLaPaz, RL 2000, 'Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction', *Stroke*, vol. 31, no. 3, pp. 656-61.

Martin, JH, Cooper, SE & Ghez, C 1993, 'Differential effects of local inactivation within motor cortex and red nucleus on performance of an elbow task in the cat', *Experimental brain research*, vol. 94, no. 3, pp. 418-28.

Martin, JH & Ghez, C 1988, 'Red nucleus and motor cortex: parallel motor systems for the initiation and control of skilled movement', *Behavioural brain research*, vol. 28, no. 1-2, pp. 217-23.

Martinez, M, Delivet-Mongrain, H, Leblond, H & Rossignol, S 2011, 'Recovery of hindlimb locomotion after incomplete spinal cord injury in the cat involves spontaneous compensatory changes within the spinal locomotor circuitry', *Journal of Neurophysiology*, vol. 106, no. 4, pp. 1969-84.

Martinez, M, Delivet-Mongrain, H & Rossignol, S 2013, 'Treadmill training promotes spinal changes leading to locomotor recovery after partial spinal cord injury in cats', *Journal of Neurophysiology*, vol. 109, no. 12, pp. 2909-22.

Matsuyama, K & Drew, T 2000, 'Vestibulospinal and reticulospinal neuronal activity during locomotion in the intact cat. I. Walking on a level surface', *Journal of Neurophysiology*, vol. 84, no. 5, pp. 2237-56.

Mayo, NE, Wood-Dauphinee, S, Ahmed, S, Carron, G, Higgins, J, McEwen, S & Salbach, N 1999, 'Disablement following stroke', *Disability and rehabilitation*, vol. 21, no. 5-6, pp. 258-68.

McFadyen, BJ, Lavoie, S & Drew, T 1999, 'Kinetic and energetic patterns for hindlimb obstacle avoidance during cat locomotion', *Experimental brain research*, vol. 125, no. 4, pp. 502-10.

McKenna, JE & Whishaw, IQ 1999, 'Complete compensation in skilled reaching success with associated impairments in limb synergies, after dorsal column lesion in the rat', *Journal of Neuroscience*, vol. 19, no. 5, pp. 1885-94.

McNeal, DW, Darling, WG, Ge, J, Stilwell-Morecraft, KS, Solon, KM, Hynes, SM, Pizzimenti, MA, Rotella, DL, Vanadurongvan, T & Morecraft, RJ 2010, 'Selective long-term reorganization of the corticospinal projection from the supplementary motor cortex following recovery from lateral motor cortex injury', *Journal of Comparative Neurology*, vol. 518, no. 5, pp. 586-621.

Metz, GA, Antonow-Schlorke, I & Witte, OW 2005, 'Motor improvements after focal cortical ischemia in adult rats are mediated by compensatory mechanisms', *Behavioural brain research*, vol. 162, no. 1, pp. 71-82.

Metz, GA, Dietz, V, Schwab, ME & van de Meent, H 1998, 'The effects of unilateral pyramidal tract section on hindlimb motor performance in the rat', *Behavioural brain research*, vol. 96, no. 1-2, pp. 37-46.

Metz, GA & Whishaw, IQ 2002, 'Cortical and subcortical lesions impair skilled walking in the ladder rung walking test: a new task to evaluate fore- and hindlimb stepping, placing, and co-ordination', *Journal of neuroscience methods*, vol. 115, no. 2, pp. 169-79.

Miller, MW 1987, 'The origin of corticospinal projection neurons in rat', *Experimental brain research*, vol. 67, no. 2, pp. 339-51.

Miller, S, Reitsma, DJ & Van Der Meche, FGA 1973, 'Functional organization of long ascending propriospinal pathways linking lumbo-sacral and cervical segments in the cat', *Brain research*, vol. 62, no. 1, pp. 169-88.

Miller, S & Van der Burg, J 1973, 'The function of long propriospinal pathways in the co-ordination of quadrupedal stepping in the cat', in *Control of posture and locomotion*, Springer, pp. 561-77.

Miller, S, Van Der Burg, J & Van Der Meche, F 1975, 'Locomotion in the cat: basic programmes of movement', *Brain research*, vol. 91, no. 2, pp. 239-53.

Miri, A, Warriner, CL, Seely, JS, Elsayed, GF, Cunningham, JP, Churchland, MM & Jessell, TM 2017, 'Behaviorally selective engagement of short-latency effector pathways by motor cortex', *Neuron*, vol. 95, no. 3, pp. 683-96. e11.

Miyai, I, Yagura, H, Hatakenaka, M, Oda, I, Konishi, I & Kubota, K 2003, 'Longitudinal optical imaging study for locomotor recovery after stroke', *Stroke*, vol. 34, no. 12, pp. 2866-70.

Mori, S, Kawahara, K, Sakamoto, T, Aoki, M & Tomiyama, T 1982, 'Setting and resetting of level of postural muscle tone in decerebrate cat by stimulation of brain stem', *Journal of Neurophysiology*, vol. 48, no. 3, pp. 737-48.

Mori, S, Nishimura, H, Kurakami, C, Yamamura, T & Aoki, M 1978, 'Controlled locomotion in the mesencephalic cat: distribution of facilitatory and inhibitory regions within pontine tegmentum', *Journal of Neurophysiology*, vol. 41, no. 6, pp. 1580-91.

Mostany, R, Chowdhury, TG, Johnston, DG, Portonovo, SA, Carmichael, ST & Portera-Cailliau, C 2010, 'Local hemodynamics dictate long-term dendritic plasticity in peri-infarct cortex', *Journal of Neuroscience*, vol. 30, no. 42, pp. 14116-26.

Muir, GD & Webb, AA 2000, 'Mini-review: assessment of behavioural recovery following spinal cord injury in rats', *European journal of neuroscience*, vol. 12, no. 9, pp. 3079-86.

Muir, GD, Webb, AA, Kanagal, S & Taylor, L 2007, 'Dorsolateral cervical spinal injury differentially affects forelimb and hindlimb action in rats', *European journal of neuroscience*, vol. 25, no. 5, pp. 1501-10.

Muir, GD & Whishaw, IQ 1999, 'Complete locomotor recovery following corticospinal tract lesions: measurement of ground reaction forces during overground locomotion in rats', *Behavioural brain research*, vol. 103, no. 1, pp. 45-53.

Muir, GD & Whishaw, IQ 2000, 'Red nucleus lesions impair overground locomotion in rats: a kinetic analysis', *European journal of neuroscience*, vol. 12, no. 3, pp. 1113-22.

Murase, N, Duque, J, Mazzocchio, R & Cohen, LG 2004, 'Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke', *Annals of Neurology*, vol. 55, no. 3, pp. 400-9.

Musienko, PE, Zelenin, PV, Lyalka, VF, Gerasimenko, YP, Orlovsky, GN & Deliagina, TG 2012, 'Spinal and supraspinal control of the direction of stepping during locomotion', *Journal of Neuroscience*, vol. 32, no. 48, pp. 17442-53.

Nadeau, S, Arsenault, AB, Gravel, D & Bourbonnais, D 1999, 'Analysis of the clinical factors determining natural and maximal gait speeds in adults with A Stroke', *American journal of physical medicine & rehabilitation*, vol. 78, no. 2, pp. 123-30.

Napieralski, JA, Banks, RJ & Chesselet, MF 1998, 'Motor and somatosensory deficits following uni- and bilateral lesions of the cortex induced by aspiration or thermocoagulation in the adult rat', *Experimental neurology*, vol. 154, no. 1, pp. 80-8.

Neafsey, EJ, Bold, EL, Haas, G, Hurley-Gius, KM, Quirk, G, Sievert, CF & Terreberry, RR 1986, 'The organization of the rat motor cortex: a microstimulation mapping study', *Brain research*, vol. 396, no. 1, pp. 77-96.

Neafsey, EJ, Hurley-Gius, KM & Arvanitis, D 1986, 'The topographical organization of neurons in the rat medial frontal, insular and olfactory cortex projecting to the solitary nucleus, olfactory bulb, periaqueductal gray and superior colliculus', *Brain research*, vol. 377, no. 2, pp. 261-70.

Neafsey, EJ & Sievert, CF 1982, 'A second forelimb motor area exists in rat frontal cortex', *Brain research*, vol. 232, no. 1, pp. 151-6.

Ng, GY, Chung, PY, Wang, JS & Cheung, RT 2011, 'Enforced bipedal downhill running induces Achilles tendinosis in rats', *Connective tissue research*, vol. 52, no. 6, pp. 466-71.

Nowak, DA, Grefkes, C, Ameli, M & Fink, GR 2009, 'Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand', *Neurorehabilitation and neural repair*, vol. 23, no. 7, pp. 641-56.

Nudo, R, Wise, BM, SiFuentes, F & Milliken, GW 1996, 'Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct', *Science*, vol. 272, no. 5269, pp. 1791-4.

Nudo, RJ 1999, 'Recovery after damage to motor cortical areas', *Current opinion in neurobiology*, vol. 9, no. 6, pp. 740-7.

Nyberg-Hansen, R 1964, 'Origin and termination of fibers from the vestibular nuclei descending in the medial longitudinal fasciculus. An experimental study with silver impregnation methods in the cat', *Journal of Comparative Neurology*, vol. 122, no. 3, pp. 355-67.

Olivares-Moreno, R, Moreno-Lopez, Y, Concha, L, Martínez-Lorenzana, G, Condés-Lara, M, Cordero-Erausquin, M & Rojas-Piloni, G 2017, 'The rat corticospinal system is functionally and anatomically segregated', *Brain Structure and Function*, vol. 222, no. 9, pp. 3945-58.

Olney, SJ & Richards, C 1996, 'Hemiparetic gait following stroke. Part I: Characteristics', *Gait & posture*, vol. 4, no. 2, pp. 136-48.

Olsen, TS 1990, 'Arm and leg paresis as outcome predictors in stroke rehabilitation', *Stroke*, vol. 21, no. 2, pp. 247-51.

Omoto, S, Ueno, M, Mochio, S, Takai, T & Yamashita, T 2010, 'Genetic deletion of paired immunoglobulin-like receptor B does not promote axonal plasticity or functional recovery after traumatic brain injury', *Journal of Neuroscience*, vol. 30, no. 39, pp. 13045-52.

Orlovsky, GN 1972a, 'Activity of rubrospinal neurons during locomotion', *Brain research*, vol. 46, pp. 99-112.

Orlovsky, GN 1972b, 'Activity of vestibulospinal neurons during locomotion', *Brain research*, vol. 46, pp. 85-98.

Orlovsky, GN 1972c, 'The effect of different descending systems on flexor and extensor activity during locomotion', *Brain research*, vol. 40, no. 2, pp. 359-71.

Ovbiagele, B & Nguyen-Huynh, MN 2011, 'Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy', *Neurotherapeutics*, vol. 8, no. 3, p. 319.

Park, MC, Belhaj-Saïf, A, Gordon, M & Cheney, PD 2001, 'Consistent features in the forelimb representation of primary motor cortex in rhesus macaques', *Journal of Neuroscience*, vol. 21, no. 8, pp. 2784-92.

Passingham, RE, Myers, C, Rawlins, N, Lightfoot, V & Fearn, S 1988, 'Premotor cortex in the rat', *Behavioral neuroscience*, vol. 102, no. 1, p. 101.

Pearson, KG 1995, 'Proprioceptive regulation of locomotion', *Current opinion in neurobiology*, vol. 5, no. 6, pp. 786-91.

Pearson, KG & Collins, DF 1993, 'Reversal of the influence of group Ib afferents from plantaris on activity in medial gastrocnemius muscle during locomotor activity', *Journal of Neurophysiology*, vol. 70, no. 3, pp. 1009-17.

Pearson, KG, Misiaszek, JE & Fouad, K 1998, 'Enhancement and Resetting of Locomotor Activity by Muscle Afferents', *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 860, no. 1, pp. 203-15.

Pearson, KG, Ramirez, JM & Jiang, W 1992, 'Entrainment of the locomotor rhythm by group Ib afferents from ankle extensor muscles in spinal cats', *Experimental brain research*, vol. 90, no. 3, pp. 557-66.

Pereira, JE, Cabrita, AM, Filipe, VM, Bulas-Cruz, J, Couto, PA, Melo-Pinto, P, Costa, LM, Geuna, S, Mauricio, AC & Varejao, AS 2006, 'A comparison analysis of hindlimb kinematics during overground and treadmill locomotion in rats', *Behav Brain Res*, vol. 172, no. 2, pp. 212-8.

Perrot, O 2010, *Locomotion et franchissements d'obstacles après lésion cérébrale. Etude cinématique chez le rat*, PhD thesis, Université de Bourgogne, Dijon. Disponible à : <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00596578>

Peters, DM, Fridriksson, J, Stewart, JC, Richardson, JD, Rorden, C, Bonilha, L, Middleton, A, Gleichgerricht, E & Fritz, SL 2018, 'Cortical disconnection of the ipsilesional primary motor cortex is associated with gait speed and upper extremity motor impairment in chronic left hemispheric stroke', *Humam Brain Mapping*, vol. 39, no. 1, pp. 120-32.

Peters, S, Garland, JS, Miller, KJ, Cochrane, CK, Ivanova, TD & Hunt, MA 2016, 'Motor planning for loading during gait in subacute stroke', *Archives of physical medicine and rehabilitation*, vol. 97, no. 4, pp. 528-35.

Philipppson, M 1905, *L'autonomie et la centralisation dans le système nerveux des animaux: étude de physiologie expérimentale et comparée*, Falk.

Pompeiano, O & Brodal, A 1957, 'Experimental demonstration of a somatotopical origin of rubrospinal fibers in the cat', *Journal of Comparative Neurology*, vol. 108, no. 2, pp. 225-51.

Prakriya, M, McCabe, PM & Holets, VR 1993, 'A computerized grid walking system for evaluating the accuracy of locomotion in rats', *Journal of neuroscience methods*, vol. 48, no. 1-2, pp. 15-25.

Prochazka, A, Sontag, K-H & Wand, P 1978, 'Motor reactions to perturbations of gait: proprioceptive and somesthetic involvement', *Neuroscience letters*, vol. 7, no. 1, pp. 35-9.

Prochazka, A, Westerman, RA & Ziccone, SP 1977, 'Ia afferent activity during a variety of voluntary movements in the cat', *The Journal of Physiology*, vol. 268, no. 2, pp. 423-48.

Rho, MJ, Lavoie, S & Drew, T 1999, 'Effects of red nucleus microstimulation on the locomotor pattern and timing in the intact cat: a comparison with the motor cortex', *Journal of Neurophysiology*, vol. 81, no. 5, pp. 2297-315.

Riek-Burchardt, M, Henrich-Noack, P, Metz, GA & Reymann, KG 2004, 'Detection of chronic sensorimotor impairments in the ladder rung walking task in rats with endothelin-1-induced mild focal ischemia', *Journal of neuroscience methods*, vol. 137, no. 2, pp. 227-33.

Roger, VL, Go, AS, Lloyd-Jones, DM, Adams, RJ, Berry, JD, Brown, TM, Carnethon, MR, Dai, S, De Simone, G & Ford, ES 2011, 'Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association', *Circulation*, vol. 123, no. 4, pp. e18-e209.

Roome, RB, Bartlett, RF, Jeffers, M, Xiong, J, Corbett, D & Vanderluit, JL 2014, 'A reproducible Endothelin-1 model of forelimb motor cortex stroke in the mouse', *Journal of neuroscience methods*, vol. 233, pp. 34-44.

Rossignol, S 1996a, 'Neural control of stereotypic limb movements', *Handbook of Physiology. Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems*, pp. 173-216.

Rossignol, S 1996b, 'Visuomotor regulation of locomotion', *Canadian journal of physiology and pharmacology*, vol. 74, no. 4, pp. 418-25.

Rossignol, S 2002, 'Locomotion and its recovery after spinal injury in animal models', *Neurorehabilitation and neural repair*, vol. 16, no. 2, pp. 201-6.

Rossignol, S, Dubuc, R & Gossard, JP 2006, 'Dynamic sensorimotor interactions in locomotion', *Physiological reviews*, vol. 86, no. 1, pp. 89-154.

Rouiller, EM, Moret, V & Liang, F 1993, 'Comparison of the connectional properties of the two forelimb areas of the rat sensorimotor cortex: support for the presence of a premotor or supplementary motor cortical area', *Somatosensory & motor research*, vol. 10, no. 3, pp. 269-89.

Ruder, L, Takeoka, A & Arber, S 2016, 'Long-distance descending spinal neurons ensure quadrupedal locomotor stability', *Neuron*, vol. 92, no. 5, pp. 1063-78.

Russell, JR & DeMyer, W 1961, 'The quantitative cortical origin of pyramidal axons of Macaca rhesus', *Neurology*, vol. 11, no. 2, pp. 96-.

Sanderson, KJ, Welker, W & Shambes, GM 1984, 'Reevaluation of motor cortex and of sensorimotor overlap in cerebral cortex of albino rats', *Brain research*, vol. 292, no. 2, pp. 251-60.

Schomburg, ED 1990, 'Spinal sensorimotor systems and their supraspinal control', *Neuroscience research*, vol. 7, no. 4, pp. 265-340.

Schomburg, ED, Roesler, J & Meinck, H-M 1977, 'Phase-dependent transmission in the excitatory propriospinal reflex pathway from forelimb afferents to lumbar motoneurons during fictive locomotion', *Neuroscience letters*, vol. 4, no. 5, pp. 249-52.

Schucht, P, Raineteau, O, Schwab, ME & Fouad, K 2002, 'Anatomical correlates of locomotor recovery following dorsal and ventral lesions of the rat spinal cord', *Experimental neurology*, vol. 176, no. 1, pp. 143-53.

See, PA & de Leon, RD 2013, 'Robotic loading during treadmill training enhances locomotor recovery in rats spinally transected as neonates', *Journal of Neurophysiology*, vol. 110, no. 3, pp. 760-7.

Seong, HY, Cho, JY, Choi, BS, Min, JK, Kim, YH, Roh, SW, Kim, JH & Jeon, SR 2014, 'Analysis on bilateral hindlimb mapping in motor cortex of the rat by an intracortical microstimulation method', *Journal of Korean medical science*, vol. 29, no. 4, pp. 587-92.

Shah, PK, Garcia-Alias, G, Choe, J, Gad, P, Gerasimenko, Y, Tillakaratne, N, Zhong, H, Roy, RR & Edgerton, VR 2013, 'Use of quadrupedal step training to re-engage spinal interneuronal networks and improve locomotor function after spinal cord injury', *Brain*, vol. 136, no. Pt 11, pp. 3362-77.

Sharkey, J 1993, 'Perivascular microapplication of endothelin-1: a new model of focal cerebral ischaemia in the rat', *Journal of cerebral blood flow & metabolism*, vol. 13, no. 5, pp. 865-71.

Sharkey, J & Butcher, SP 1995, 'Characterisation of an experimental model of stroke produced by intracerebral microinjection of endothelin-1 adjacent to the rat middle cerebral artery', *Journal of neuroscience methods*, vol. 60, no. 1-2, pp. 125-31.

Shefchyk, SJ, Jell, RM & Jordan, LM 1984, 'Reversible cooling of the brainstem reveals areas required for mesencephalic locomotor region evoked treadmill locomotion', *Experimental brain research*, vol. 56, no. 2, pp. 257-62.

Sherrington, CS 1910a, 'Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing', *Journal of Physiology*, vol. 40, no. 1-2, pp. 28-121.

Sherrington, CS, 1910b, 'Remarks on the reflex mechanism of the step', *Brain*, vol. 33, no. 1, pp. 1-25.

Shik, ML 1966, 'Control of walking and running by means of electrical stimulation of the midbrain', *Biophysics*, vol. 11, pp. 659-66.

Shik, ML & Orlovsky, GN 1976, 'Neurophysiology of locomotor automatism', *Physiological reviews*, vol. 56, no. 3, pp. 465-501.

Shinoda, Y, Arnold, AP & Asanuma, H 1976, 'Spinal branching of corticospinal axons in the cat', *Experimental brain research*, vol. 26, no. 3, pp. 215-34.

Shinoda, Y, Futami, T, Mitoma, H & Yokota, J 1988, 'Morphology of single neurones in the cerebello-rubrospinal system', *Behavioural brain research*, vol. 28, no. 1-2, pp. 59-64.

Shinoda, Y, Yamaguchi, T & Futami, T 1986, 'Multiple axon collaterals of single corticospinal axons in the cat spinal cord', *Journal of Neurophysiology*, vol. 55, no. 3, pp. 425-48.

Sievert, CF 1984, 'An anatomical, electrophysiological, and behavioral comparison of the primary and supplementary motor areas of the rat', PhD thesis thesis.

Skinner, RD, Coulter, JD, Adams, RJ & Rempel, RS 1979, 'Cells of origin of long descending propriospinal fibers connecting the spinal enlargements in cat and monkey determined by horseradish peroxidase and electrophysiological techniques', *Journal of Comparative Neurology*, vol. 188, no. 3, pp. 443-54.

Smith, JL, Carlson-Kuhta, P & Trank, TV 1998, 'Forms of forward quadrupedal locomotion. III. A comparison of posture, hindlimb kinematics, and motor patterns for downslope and level walking', *Journal of Neurophysiology*, vol. 79, no. 4, pp. 1702-16.

Soblosky, JS, Colgin, LL, Chorney-Lane, D, Davidson, JF & Carey, ME 1997, 'Ladder beam and camera video recording system for evaluating forelimb and hindlimb deficits after sensorimotor cortex injury in rats', *Journal of neuroscience methods*, vol. 78, no. 1-2, pp. 75-83.

Soblosky, JS, Song, JH & Dinh, DH 2001, 'Graded unilateral cervical spinal cord injury in the rat: evaluation of forelimb recovery and histological effects', *Behavioural brain research*, vol. 119, no. 1, pp. 1-13.

Sommer, CJ 2017, 'Ischemic stroke: experimental models and reality', *Acta neuropathologica*, vol. 133, no. 2, pp. 245-61.

Starkey, ML, Bleul, C, Zorner, B, Lindau, NT, Mueggler, T, Rudin, M & Schwab, ME 2012, 'Back seat driving: hindlimb corticospinal neurons assume forelimb control following ischaemic stroke', *Brain*, vol. 135, no. Pt 11, pp. 3265-81.

Steeves, JD & Jordan, LM 1984, 'Autoradiographic demonstration of the projections from the mesencephalic locomotor region', *Brain research*, vol. 307, no. 1-2, pp. 263-76.

Stout, JM, Knapp, AN, Banz, WJ, Wallace, DG & Cheatwood, JL 2013, 'Subcutaneous daidzein administration enhances recovery of skilled ladder rung walking performance following stroke in rats', *Behav Brain Res*, vol. 256, pp. 428-31.

Stroemer, RP, Kent, TA & Hulsebosch, CE 1995, 'Neocortical neural sprouting, synaptogenesis, and behavioral recovery after neocortical infarction in rats', *Stroke*, vol. 26, no. 11, pp. 2135-44.

Takakusaki, K 2013, 'Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe', *Movement disorders*, vol. 28, no. 11, pp. 1483-91.

Takakusaki, K, Chiba, R, Nozu, T & Okumura, T 2016, 'Brainstem control of locomotion and muscle tone with special reference to the role of the mesopontine tegmentum and medullary reticulospinal systems', *Journal of neural transmission*, vol. 123, no. 7, pp. 695-729.

Tennant, KA, Adkins, DL, Donlan, NA, Asay, AL, Thomas, N, Kleim, JA & Jones, TA 2010, 'The organization of the forelimb representation of the C57BL/6 mouse motor cortex as defined by intracortical microstimulation and cytoarchitecture', *Cerebral cortex*, vol. 21, no. 4, pp. 865-76.

Terashima, T 1995, 'Anatomy, development and lesion-induced plasticity of rodent corticospinal tract', *Neuroscience research*, vol. 22, no. 2, pp. 139-61.

Thota, AK, Watson, SC, Knapp, E, Thompson, B & Jung, R 2005, 'Neuromechanical control of locomotion in the rat', *Journal of Neurotrauma*, vol. 22, no. 4, pp. 442-65.

Touvykine, B, Mansoori, BK, Jean-Charles, L, Deffeyes, J, Quessy, S & Dancause, N 2016, 'The Effect of Lesion Size on the Organization of the Ipsilesional and Contralesional Motor Cortex', *Neurorehabilitation and neural repair*, vol. 30, no. 3, pp. 280-92.

Tower, SS 1935, 'The dissociation of cortical excitation from cortical inhibition by pyramid section, and the syndrome of that lesion in the cat', *Brain*, vol. 58, no. 2, pp. 238-55.

Ueno, M & Yamashita, T 2011, 'Kinematic analyses reveal impaired locomotion following injury of the motor cortex in mice', *Experimental neurology*, vol. 230, no. 2, pp. 280-90.

Wada, N, Toba, Y, Iwamoto, W, Goto, M, Miyata, H, Mori, F & Morita, F 2008, 'Investigation and characterization of rat bipedal walking models established by a training program', *Brain research*, vol. 1243, pp. 70-7.

Webb, AA & Muir, GD 2003, 'Unilateral dorsal column and rubrospinal tract injuries affect overground locomotion in the unrestrained rat', *European journal of neuroscience*, vol. 18, no. 2, pp. 412-22.

Werhahn, KJ, Conforto, AB, Kadom, N, Hallett, M & Cohen, LG 2003, 'Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke', *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, vol. 54, no. 4, pp. 464-72.

Whelan, PJ 1996, 'Control of locomotion in the decerebrate cat', *Progress in neurobiology*, vol. 49, no. 5, pp. 481-515.

Whelan, PJ, Hiebert, GW & Pearson, KG 1995a, 'Plasticity of the extensor group I pathway controlling the stance to swing transition in the cat', *Journal of Neurophysiology*, vol. 74, no. 6, pp. 2782-7.

Whelan, PJ, Hiebert, GW & Pearson, KG 1995b, 'Stimulation of the group I extensor afferents prolongs the stance phase in walking cats', *Experimental brain research*, vol. 103, no. 1, pp. 20-30.

Whishaw, IQ 2000, 'Loss of the innate cortical engram for action patterns used in skilled reaching and the development of behavioral compensation following motor cortex lesions in the rat', *Neuropharmacology*, vol. 39, no. 5, pp. 788-805.

Whishaw, IQ, Gorny, B & Sarna, J 1998, 'Paw and limb use in skilled and spontaneous reaching after pyramidal tract, red nucleus and combined lesions in the rat: behavioral and anatomical dissociations', *Behavioural brain research*, vol. 93, no. 1-2, pp. 167-83.

Whishaw, IQ, Pellis, SM, Gorny, B, Kolb, B & Tetzlaff, W 1993, 'Proximal and distal impairments in rat forelimb use in reaching follow unilateral pyramidal tract lesions', *Behavioural brain research*, vol. 56, no. 1, pp. 59-76.

Whishaw, IQ, Pellis, SM, Gorny, BP & Pellis, VC 1991, 'The impairments in reaching and the movements of compensation in rats with motor cortex lesions: an endpoint, videorecording, and movement notation analysis', *Behavioural brain research*, vol. 42, no. 1, pp. 77-91.

Widajewicz, W, Kably, B & Drew, T 1994, 'Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. II. Cells related to the hindlimbs', *Journal of Neurophysiology*, vol. 72, no. 5, pp. 2070-89.

Wilson, VJ & Yoshida, M 1969, 'Comparison of effects of stimulation of Deiters' nucleus and medial longitudinal fasciculus on neck, forelimb, and hindlimb motoneurons', *Journal of Neurophysiology*, vol. 32, no. 5, pp. 743-58.

Wise, SP, Murray, EA & Coulter, JD 1979, 'Somatotopic organization of corticospinal and corticotrigeminal neurons in the rat', *Neuroscience*, vol. 4, no. 1, pp. 65-78.

Yakovenko, S, Krouchev, N & Drew, T 2011, 'Sequential activation of motor cortical neurons contributes to intralimb coordination during reaching in the cat by modulating muscle synergies', *Journal of Neurophysiology*, vol. 105, no. 1, pp. 388-409.

Yanagisawa, M, Kurihara, H, Kimura, S, Goto, K & Masaki, T 1988a, 'A novel peptide vasoconstrictor, endothelin, is produced by vascular endothelium and modulates smooth muscle Ca²⁺ channels', *J Hypertens Suppl*, vol. 6, no. 4, pp. S188-91.

Yeo, SS & Jang, SH 2010, 'Changes in red nucleus after pyramidal tract injury in patients with cerebral infarct', *NeuroRehabilitation*, vol. 27, no. 4, pp. 373-7.

Zai, L, Ferrari, C, Subbaiah, S, Havton, LA, Coppola, G, Strittmatter, S, Irwin, N, Geschwind, D & Benowitz, LI 2009, 'Inosine alters gene expression and axonal projections in neurons contralateral to a cortical infarct and improves skilled use of the impaired limb', *Journal of Neuroscience*, vol. 29, no. 25, pp. 8187-97.

Zaporozhets, E, Cowley, KC & Schmidt, BJ 2011, 'Neurochemical excitation of propriospinal neurons facilitates locomotor command signal transmission in the lesioned spinal cord', *Journal of Neurophysiology*, vol. 105, no. 6, pp. 2818-29.

Zmysłowski, W, Gorska, T, Majczyński, H & Bem, T 1993, 'Hindlimb muscle activity during unrestrained walking in cats with lesions of the lateral funiculi', *Acta neurobiologiae experimentalis*, vol. 53, no. 1, pp. 143-53.

Zorner, B, Filli, L, Starkey, ML, Gonzenbach, R, Kasper, H, Rothlisberger, M, Bolliger, M & Schwab, ME 2010, 'Profiling locomotor recovery: comprehensive quantification of impairments after CNS damage in rodents', *Nature methods*, vol. 7, no. 9, pp. 701-8.